

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-63267

(P2000-63267A)

(43) 公開日 平成12年2月29日 (2000.2.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 9/70	3 4 1	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
31/565	A C V	31/565	A C V 4 C 0 8 6
	A E D		A E D
47/14		47/14	E

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平10-251925

(22) 出願日 平成10年8月21日 (1998.8.21)

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(71) 出願人 592185932

東條 角治

福岡県飯塚市幸袋781-304

(72) 発明者 東條 角治

福岡県飯塚市大字幸袋781-304

(72) 発明者 松本 典子

熊本県熊本市中央街2-5-505

(74) 代理人 100104639

弁理士 早坂 巧

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 エストラジオールのエステルを用い、経皮吸収性に優れたエストラジオールの経皮吸収貼付剤を得ることとする。

【解決手段】 薬物及び経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有させてなる薬物含有層を支持体の片面に保持してなる経皮吸収貼付剤であって、該薬物がエストラジオール-17β-吉草酸エステルであり、経皮吸収促進剤として該薬物含有層中5~40W/W%の量のミリスチン酸イソプロピルが含有されており、且つ、該薬物含有層が炭素数8個までの脂肪族アルコールもポリエチレングリコールも実質的に含有していないことを特徴とする、経皮吸収貼付剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物及び経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有させてなる薬物含有層を支持体の片面に保持してなる経皮吸収貼付剤であって、該薬物がエストラジオール-17β-吉草酸エステルであり、経皮吸収促進剤として該薬物含有層中5~40W/W%の量のミリスチン酸イソプロピルが含有されており、且つ、該薬物含有層が炭素数8個までの脂肪族アルコールもポリエチレングリコールも実質的に含有していないことを特徴とする、経皮吸収貼付剤。

【請求項2】薬物及び経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有させてなる薬物含有層を支持体の片面に保持してなる経皮吸収貼付剤であって、該薬物がエストラジオール-17β-吉草酸エステルであり、経皮吸収促進剤として該薬物含有層中5~20W/W%の量のミリスチン酸イソプロピルが含有されており、且つ、経皮吸収促進剤として更に、(a)1~10W/W%のリモネンと、(b)1~10W/W%の、ラウリン酸ラウリル、ラウリン酸オレイル、ラウリン酸ミリスチル、オレイン酸ラウリル又はミリスチン酸ラウリルとを含有する

ことを特徴とする、経皮吸収貼付剤。

【請求項3】基剤がシリコン系エラストマー又はアクリル系粘着剤よりなるものである、請求項1又は2の何れかの経皮吸収貼付剤。

【請求項4】基剤がシリコン系エラストマーよりなり、且つ該基剤が2~8%のシリコンオイルを含有するものである、請求項3の経皮吸収貼付剤。

【請求項5】皮膚面と接触する該薬物含有層の表面に粘着剤層が設けられていることを更に特徴とする、請求項1ないし4の経皮吸収貼付剤。

【請求項6】該薬物含有層を保持する支持体が該薬物含有層の周囲を超えて広がった部分を有し、該部分の該薬物含有層側の表面に粘着剤層が設けられていることを更に特徴とする、請求項1ないし5の経皮吸収貼付剤。

【請求項7】該薬物含有層が、該薬物含有層中にエストラジオール-17β-吉草酸エステルが2~20W/W%の量で含有されていることを特徴とする、請求項1ないし6の経皮吸収貼付剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エストラジオールのプロドラッグを含有する経皮吸収貼付剤に関し、より詳しくは、エストラジオール-17β-吉草酸エステルを含有する経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】エストラジオールは、エストロゲン的一种であり、生理学的に活性である17β型は、天然のエストロゲンのうち最も強い活性を有している。エストラジオールは、更年期障害、骨粗鬆症、月経異常等の治療に有効であるが、経口投与すると肝代謝率が高く、生

による利用率が著しく低下するという問題がある。このため注射による投与も行われるが、注射ではエストラジオールの血中濃度を長期間維持することができないため、目的とする更年期障害、骨粗鬆症、月経異常等の治療には、長期間の反復的注射が避けられず、患者に過度の負担をかけることとなる。そこで、患者に負担をかけることなくエストラジオールの血中濃度を長時間維持できるように、貼付型の経皮吸収製剤（本明細書において、「経皮吸収貼付剤」という。）が考案され、既に臨床的

にも用いられている（Estraderm TTS（登録商標）：ノバルティスファーマ）。臨床使用されているエストラジオール経皮吸収貼付剤は、フィルム状のパッチを腹部または腰などに貼ることによって皮膚を通して血液中にエストラジオールをゆっくり送り込むが、経皮吸収促進剤としてエタノールを含有しているため皮膚に対して刺激性があり、接触性皮膚炎をおこすことがある。このため、同一の部位に続けて貼らないように注意する必要がある。またエタノールなどのアルコール類は皮膚の代謝に悪影響を及ぼすことも知られており、極めて長期間にわたって皮膚に貼付される製剤にエタノールを含有させることは、その点からも望ましくない。

【0003】また、現在臨床的に使用されているエストラジオール貼付剤の単位面積当たりからの血中へのエストラジオールの移行速度は低いため、単位時間当たりに生体内へと移行させる必要のあるエストラジオール量に対応させるためには、それに十分見合う面積の製剤を貼付することが要求される。従って、製剤から血中へのエストラジオールの移行速度が小さければ、それだけ大きな製剤面積を必要とするが、皮膚を長時間覆う製剤であるから、患者にとっての快適さ及び皮膚に対する予想外の影響も考慮し、できる限りサイズの小さいものであるのが好ましい。このため、従来より皮膚透過性の優れた製剤が望まれている。

【0004】上記Estraderm TTS（登録商標）以外にも、エストラジオールの経皮吸収製剤が提案されている（特開平2-196714号、特開平2-233617号、特開平3-17018号、特開平3-44326号、特開平3-44327号、特開平4-342531号、特開平7-247217号、特開平8-27003号、特開平9-59148号）。これらの公報にはエストラジオールのエステルの使用も提案されているものの、何れの実施例にも、エストラジオールそのものを用いた経皮吸収製剤しか具体的開示がなく、エストラジオールのエステルを用いた場合の具体的な製剤例は皆無である。

【0005】経皮吸収促進剤としては既に種々の物質が知られているが、何れの経皮吸収促進剤又はその組合せが適当であるかは、経皮吸収させようとする薬物の分子量、物理的・化学的性質、皮膚内での代謝、必要な投与量などに大きく依存するため、ある薬物に適した経皮

吸収促進剤が、同じ薬理作用を目的とする他の薬物にも同じように適しているとは言えない。両薬物間で分子量や、親水性／親油性のバランスが相違する場合、取り分け予測は困難である。現在までのところ、ある薬物が示されたとき、その薬物に対して適切な経皮吸収促進剤を予測できるような実際の指針はなく、目的の薬物につき、それに合う経皮吸収促進剤を、非常に多数の化合物のうちから試行錯誤により探っていく他はないのが現状である。

【0006】プロドラッグは、治療上有用ではあるが製剤学的あるいは生物薬剤学的に欠点を有するような薬物分子（親薬物）に化学修飾を施してその物理的性質を調節することにより、欠点を改善させた薬物である。プロドラッグ自身は薬理作用は示さず、投与後体内で化学的に又は酵素的に親薬物へと変換された後に薬理作用を現す。親薬物の代わりにプロドラッグを用いることにより、親薬物とは親水性／親油性のバランス等の異なった薬物で製剤化を試みることができ、経皮吸収製剤の場合、それにより薬物の経皮吸収特性を調節しうる。このため、適切な経皮吸収促進剤の選択によって大きく経皮吸収を向上させられる潜在的な可能性がある。

【0007】プロドラッグを用いて薬物の全身投与を目的とした経皮吸収製剤を設計する場合、製剤中のプロドラッグの経皮吸収の促進のみならず、皮膚通過に際して皮膚内でプロドラッグが親薬物へと変換されることが必要である。従って、皮膚におけるプロドラッグの親薬物への変換を妨げるおそれのあるような物質が製剤中に含まれないことが好ましい。特に長期間にわたって皮膚に適用されると皮膚代謝を阻害するおそれのある成分としては、エタノール、オクタノールなどのアルコール類並びにポリエチレングリコール類が挙げられる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、エストラジールのプロドラッグとしてエストラジールのエステルを用い、これを適切な経皮吸収促進剤と組み合わせて薬物の経皮吸収速度を飛躍的に高めることにより、経皮吸収貼付剤の単位面積当たりからのエストラジールの体内移行速度を増大させることを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】エストラジールのエステルとしては、17β-吉草酸エステルを用い、これに対して種々の化合物の経皮吸収促進作用を調べたところ、ミリスチン酸イソプロピルが特に好ましいことが見出された。

【0010】すなわち本発明は、薬物及び経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有させてなる薬物含有層を支持体の片面に保持してなる経皮吸収貼付剤であって、該薬物がエストラジオール-17β-吉草酸エステルであり、経皮吸収促進剤として該薬物含有層中5～40W/W%の量のミリスチン酸イソプロピルが含有され

ており、且つ、該薬物含有層が炭素数8個までの脂肪族アルコールもポリエチレングリコールも実質的に含有していないことを特徴とする、経皮吸収貼付剤を提供する。

【0011】更に、エストラジオール-17β-吉草酸エステルに対しては、ミリスチン酸イソプロピルのみならず所定濃度のリモネン及び、所定濃度のラウリン酸ラウリル、ラウリン酸オレイル、ラウリン酸ミリスチル、オレイン酸ラウリル又はミリスチン酸ラウリルを併用した場合、ミリスチン酸イソプロピルの濃度を相対的に低くしても優れた経皮吸収が維持できることが見出された。

【0012】すなわち、本発明は更に、薬物及び経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有させてなる薬物含有層を支持体の片面に保持してなる経皮吸収貼付剤であって、該薬物がエストラジオール-17β-吉草酸エステルであり、経皮吸収促進剤として該薬物含有層中5～20W/W%の量のミリスチン酸イソプロピルが含有されており、且つ、経皮吸収促進剤として更に、

(a) 1～10W/W%のリモネンと、(b) 1～10W/W%の、ラウリン酸ラウリル、ラウリン酸オレイル、ラウリン酸ミリスチル、オレイン酸ラウリル又はミリスチン酸ラウリルとを含有することを特徴とする、請求項1の経皮吸収貼付剤をも提供する。

【0013】これら本発明の経皮吸収貼付剤は、血中へのエストラジールの良好な移行をもたらす、従来よりエストラジール貼付剤のサイズを小型化することを可能にする。また皮膚代謝に影響を及ぼすような量の炭素数8個までの脂肪族アルコールやポリエチレングリコールを含有させる必要がなく、皮膚刺激等の悪影響を及ぼすことがない。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明において経皮吸収貼付剤の基剤マトリクスについては特に制限されないが、シリコン系エラストマーやアクリル系粘着剤等よりなる基剤マトリクスを適宜使用することができる。両者を比較すればシリコン系基剤マトリクスがより好ましい。シリコン系基剤マトリクスを用いる場合には、基剤成分として、2～8W/W%程度のシリコンオイルを含有させておくことが好ましい。後にデータで示す通り、シリコンオイルの含有は、エストラジールエステルの皮膚透過性を高める効果がある。また、「支持体」は、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤等の皮膚に貼り付けられる製剤について通常使用されているものでよく、また、皮膚に対して適合性の、本発明上使用に便利な材質であれば任意のものを用いてよい。

【0015】またシリコン系基剤マトリクス自身に皮膚に対する粘着性はないが、皮膚と接触する薬物含有層表面には粘着剤の層を設けてもよく、又は、薬物含有層より大き目の支持体を用い、薬物含有層の周囲を超えて広

がった支持体の薬物含有層側の表面を皮膚に粘着させるよう、その表面に粘着剤層を設けてもよい。皮膚にテープや製剤を粘着させるのに使用される粘着剤は種々知られており、それらから適宜選択して用いることができる。

【0016】基剤マトリクスに含有させるエストラジオール-17β-吉草酸エステルは対象とする疾患等の種類及び程度に応じて適宜設定できるが、例えば、薬物含有層すなわち基材及びこれに添加した薬物、経皮吸収促進剤等からなる層の、2~20W/W%、より好ましくは2~10W/W%、例えば5W/W%程度とすればよい。なお、本発明は、炭素数8個までの脂肪族アルコールやポリエチレングリコールを皮膚代謝に影響を与えない僅かな量で含有することを禁止するものではない。

【0017】以下に、本発明において用いた経皮吸収貼付剤に関する試験方法及びその結果を掲げる。

【0018】＜シリコン系基剤マトリクスによる経皮吸収貼付剤の一般的製造方法＞シリコン系基剤を用いるときは、次の手順に従って経皮吸収貼付剤を製造することができる。すなわち、下記の処方に従い、薬物を入れたディスポーザブルカップ（例えばポリプロピレン製）に経皮吸収促進剤を加え、十分に混合する。次いで約2.0 mLのトルエン又は酢酸エチルを加えて約30秒間超音波処理して薬物を溶解させた後、これにシリコンオイル、シリコンエラストマー、硬化剤を順に加えて十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター（日本アブライドテクノロジー）を用いバックングライナー（セラフィール#25）上に展着する。これを約1時間室温下に放置した後、40℃にて硬化させてシリコン膜製剤を作成する。経皮吸収実験には、これを直径約1.5 cmの円形に打ち抜いて用いる（薬物約1 mgを含有する厚みとする）。

【0019】（処方）

薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・所定量  
 経皮吸収促進剤・・・・・・・・・・所定量  
 シリコンエラストマー（注1）・・・・4.5 g  
 シリコンオイル（注2）・・・・0.25 g  
 硬化剤（注3）・・・・0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル・・・・2.0~3.0 mL

注1：例えば、SLASTIC（登録商標）MDX4-4210 医療用グレード（ダウコーニングアジア）を用いる。

注2：例えば、360 medical fluid, 20cs（ダウコーニングアジア）を用いる。

注3：例えば、SLASTIC（登録商標）MDX4-4210:（ダウコーニング アジア）を用いる。

【0020】上記処方において、薬物の濃度は、使用する各成分の重量を用い、薬物／（薬物＋経皮吸収促進剤＋シリコンエラストマー＋シリコンオイル＋硬化剤）×100、として算出される。トルエン及び酢酸エチル

は、揮散するため、計算に含めない。

【0021】＜アクリル系基剤マトリクスによる経皮吸収貼付剤の一般的製造方法＞アクリル系基剤マトリクスを用いるときは、次の手順に従って経皮吸収貼付剤を製造することができる。すなわち、下記の処方に従い、薬物を入れたディスポーザブルカップ（例えばポリプロピレン製）に経皮吸収促進剤を加え、十分に混合する。次いで約1.0 mLの酢酸エチル又はトルエンを加えて約30秒間超音波処理して薬物を溶解させた後、分散基剤であるアクリル系粘着剤5.0 gを加え、混合する。更に、凝集促進剤0.15 gを加え十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター（日本アブライドテクノロジー）を用いバックングライナー（セラフィール#25）上に展着し、室温で乾燥させる。経皮吸収実験には、これを直径約1.5 cmの円形に打ち抜いて用いる（薬物約1 mgを含有する厚みとする）。

【0022】（処方）

薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・所定量  
 経皮吸収促進剤・・・・・・・・・・所定量  
 アクリル系粘着剤（注4）・・・・5.0 g  
 凝集促進剤（注5）・・・・0.15 g  
 トルエン又は酢酸エチル・・・・1.0~2.0 mL  
 注4：例えば、アクリル共重合樹脂、PE-300（日本カーバイド工業）、固形分／溶剤＝40：60、を用いる。  
 注5：例えば、CK-401（日本カーバイド工業）を用いる。

【0023】上記処方において、薬物の濃度は、使用する各成分の重量を用い、薬物／（薬物＋経皮吸収促進剤＋アクリル系粘着剤＋凝集促進剤）×100、として算出される。トルエン及び酢酸エチルは、揮散するため、計算に含めない。

【0024】＜粘着剤層＞シリコン系基剤マトリクスよりなる薬物含有層の表面に粘着剤層を設ける場合、粘着剤としては市販のものから適宜選択すればよい。例えば次の粘着剤を用いることができる。

（a）シリコン系粘着剤：BIO-PSA Q7-4501, BIO-PSA X 7-4201（ダウコーニングアジア）：固形分／溶剤＝40：60）

（b）ポリメチルフェニルシロキサン共重合体（リンテック）

（c）アクリル酸-ジメチルシロキサン共重合体：BPK-1, BPK-2（和光純薬工業）

【0025】＜経皮吸収貼付剤からの薬物の皮膚透過実験方法＞

（1）皮膚透過実験装置

皮膚透過実験には、透過実験装置であるサイド・バイ・サイド（side-by-side）型セルPermcell HK-5P（小倉硝子工業）を用いた。図1に、対称な一對をなす装置の片側のセル1を示す。該セル1の開口部2の有効面積は0.64 cm<sup>2</sup>であり、セル1の有効容積は5.0 mLである。該

装置のウォータージャケット部分をシリコンチューブで循環恒温水槽に繋ぎ、セル内の溶液温度を37℃に保つ。またセル内をマグネティックスターラーで絶えず攪拌する(回転数1200rpm)。

#### 【0026】(2) 皮膚サンプルの作製

8～11週齢のヘアレスマウス(Hr/Kud系統)の腹部の無傷の皮膚を切り取り、付着した脂肪を解剖鉗で取り除いたものを用いた。

#### 【0027】(3) 経皮吸収貼付剤からの薬物の皮膚透過実験手順

図1を参照。上記で採取したヘアレスマウスの皮膚3をサイド・バイ・サイド型拡散セルの一方のセル1(レセプター側セルとする)の開口部2(0.64cm<sup>2</sup>)を覆って取り付け、その上に、経皮吸収貼付剤5を貼り、これを固定するためにサポートネット7で覆い、その上にアルミニウムシート9を被せた上で、他方のセルを、開口部同志が合わるようにこれに重ね、保持器で両セル同志を固定する。レセプター側のセルには40W/W%PEG400水溶液を満たし、温度を37℃に維持して一定時間毎に100μLのサンプルを採取し、皮膚内で加水分解されてレセプター側へ移行したエストラジオール、及び未分解のまま皮膚を透過してレセプター側へ移行したエストラジオール-17β-吉草酸エステルを、下記の条件のHPLCにより測定する。レセプターセル内の液量を維持するため、サンプル採取後は同量の40W/W%PEG400水溶液をセルに補充する。これら条件において、少なくとも48時間まではエストラジオール-17β-吉草酸エステルに対する透過性及び皮膚内における該エステルの加水分解能力は、実質的に一定に保たれる。

#### 【0028】(4) Estraderm TTS(登録商標)からのエストラジオールの皮膚透過実験手順

Estraderm TTS(登録商標)の場合はその構造上、サイド・バイ・サイド型の拡散セルの使用が困難であるため、製剤からのエストラジオールの皮膚透過実験にはFranz型の拡散セル(図2を参照)を用いる。サイド・バイ・サイド型の拡散セルとFranz型のセルとで測定値の間に実質的な差異がないことは、代表的な経皮吸収貼付剤を用いて両タイプのセルで皮膚透過実験を行い比較することにより、確認した。

#### 【0029】(5) サンプル中のエストラジオール-1\*40

Estraderm TTS(登録商標)からのエストラジオールの累積皮膚透過量

	μg/cm <sup>2</sup>
24時間	9.38±0.97
48時間	28.7±2.49
72時間	56.2±2.57

【0033】(2) 経皮吸収促進剤1種を用いた、シリコン系貼付剤からのエストラジオールの皮膚透過

#### \* 7β-吉草酸エステルの定量

サンプル中の未分解のエストラジオール-17β-吉草酸エステルの定量分析には、HPLCを用い、条件は次の通りとした。

カラム: Waters μ-Bondapak C18 125Å 10μm (3.9×300mm)

プレカラム: μ-Bondapak C18用プレカラム

カラム温度: 40℃

測定波長: 205nm

10 移動相: アセトニトリル/蒸留水(32分かけてアセトニトリル濃度を45%から90%まで上昇させる)

流速: 1.0mL/分

保持時間: 8.8分(エストラジオール-17β-吉草酸エステル)、26.5分(エストラジオール)

#### 【0030】(6) サンプル中のエストラジオールの定量

サンプル中のエストラジオールの定量分析には、HPLCを用い、条件は次の通りとした。

カラム: Shimadzu L-column ODS (4.6×250mm)

20 ガードカラム: TOSOH TSKgel ODS-80TM (15×3.2mm)

カラム温度: 40℃

測定波長: 205nm

移動相: アセトニトリル/蒸留水(45/55)

流速: 1.0mL/分

保持時間: 8.4分

#### 【0031】<透過実験の結果>

(1) Estraderm TTS(登録商標)からのエストラジオールの皮膚透過

ヘアレスマウス皮膚に貼付したEstraderm TTS(登録商標)(エストラジオール含量: 5W/W%)からのエストラジオールの累積皮膚透過量の測定結果を図3に示す。縦軸は、皮膚1cm<sup>2</sup>当たりのエストラジオールの累積透過量(μg)を、横軸は試験開始からの経過時間を表す。また次表に、試験開始から24、48及び72時間でのエストラジオールの累積皮膚透過量をμg/cm<sup>2</sup>で示す。数値は、平均±S. D. (n=3)を表す。

#### 【0032】

【表1】

50 前記「シリコン系基剤マトリクスによる経皮吸収貼付剤の一般的製造方法」の欄に述べたようにして製造したシ

リコン系貼付剤において、5 W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステルを含有し、経皮吸収促進剤を含まない貼付剤についての、皮膚1 cm<sup>2</sup>当たりの薬物の累積透過量、及び、5 W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステルと経皮吸収促進候補物質として、シネオール、テルピネオール、L-乳酸、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ラウリル及びラウリン酸ミリスチルのうち1種を含有させた種々の貼付剤につき、試験開始から24時間の時点での皮膚1 cm<sup>2</sup>当たり \*

5% E V含有シリコン系貼付剤からの24時間の薬物累積透過量

	E μg/cm <sup>2</sup>	E V μg/cm <sup>2</sup>
対 照	6.8±3.0	0.8±0.52
+5%シネオール	7.6±2.0	—
+5%テルピネオール	12.1±1.6	—
+10%テルピネオール	7.7±1.0	—
+3%L-乳酸	8.6±1.3	0.5±0.47
+10% I P M	19.8±4.7	0.6±0.51
+20% I P M	56.2±7.4	1.2±0.47
+30% I P M	84.4±9.5	0.4±0.10
+40% I P M	80.6±8.4	—
+10%ラウリン酸ラウリル	32.0±18.1	0.6±0.69
+20%ラウリン酸ラウリル	67.3±4.8	0.5±0.32
+5%ラウリン酸ミリスチル	21.4±15.9	0.3±0.24

\* の薬物の累積透過量を測定した。結果を次表に示す。表中「E V」はエストラジオール-17β-吉草酸エステルを、「E」は、E Vが透過中に皮膚内で加水分解されて生じたエストラジオールを示し、「I M P」は、ミリスチン酸イソプロピルをそれぞれ現す（以下同じ）。数値は、平均±S. D. (n=3)。

【0034】

【表2】

【0035】表に見られるように、レセプター側に移行したのは大部分が加水分解後により還元された親薬物エストラジオールであり、未分解のエステルはごく僅かな量に留まっている。すなわち、皮膚は、透過中のエストラジオール-17β-吉草酸エステルをエストラジオールへと加水分解するに十分な代謝活性を有することが分かる。

【0036】テルピネオールやシネオールのような環状モノテルペン、インドメタシンや5-FU等に対して経皮吸収促進効果を示すことが知られている。しかしながら、表に示したように、エストラジオール-17β-吉草酸エステルに対しては、5%シネオールには効果が認められなかった。また、5%テルピネオールでは対照の2倍近くにエストラジオールの透過量が增大したが、テルピネオール濃度を10%まで高めた製剤では効果が認められなかった。すなわち、テルピネオールでは、せいぜい対照の2倍程度の透過促進が得られたに過ぎず、本発明の目的には極めて不十分である。角質層の新陳代謝を促進する成分として注目されているL-乳酸を3 W/W%の濃度に含有する貼付剤でも、殆ど効果は認められなかった。

【0037】これに対し、10%、20%、30%及び40%のミリスチン酸イソプロピル (I P M) を含有する貼付剤

では、それぞれ対照の2.9倍、8.3倍、12.4倍及び11.9倍と、大量のエストラジオールがレセプター側に移行した。ミリスチン酸イソプロピルによるこの促進効果は、用量依存的であり、ミリスチン酸イソプロピルの濃度30~40%で最大に達して飽和している。表2と、Estraderm TTS (登録商標) についての表1とを比較すると、30%ミリスチン酸イソプロピル含有貼付剤での24時間の皮膚単位面積当たりの薬物透過量は、上記Estraderm TTS (登録商標) からのエストラジオールの皮膚透過実験で得られた24時間の皮膚単位面積当たりの薬物の累積透過量の約9倍である。これは、30%ミリスチン酸イソプロピル含有のシリコン系貼付剤は、Estraderm TTS (登録商標) の1/9の面積すなわち、円形の場合、1/3の直径で、同等の効果を持ちうることを意味する。

【0038】また、10%ラウリン酸ラウリル、20%ラウリン酸ラウリル、及び5%ラウリン酸ミリスチルにもそれぞれ、対照の4.7倍、9.9倍、3.1倍という優れた効果が認められた。

【0039】上記表に見られるように、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ラウリル、ラウリン酸ミリスチルのいずれを含有する貼付剤においても、レセプター側へ移行するエストラジオール量の増加にも拘わらず、未変化体であるE Vの透過量はごく僅かなままである。こ

れは、これらの経皮吸収促進剤が、エストラジオール-17β-吉草酸エステル<sub>1</sub>の皮膚代謝(エステル加水分解)に悪影響を及ぼしていないことを示している。

【0040】(3) 経皮吸収促進剤1種を用いた、アクリル系貼付剤からのエストラジオールの皮膚透過

(a) 前記「アクリル系基剤による経皮吸収貼付剤の一般的製造方法」の欄に述べたようにして、経皮吸収促進剤無添加の、5W/W%エストラジオール-17β-吉草酸エステル(EV)含有のアクリル系貼付剤につき、\*

5%EV含有アクリル系貼付剤からの24時間の薬物累積透過量

	E μg/cm <sup>2</sup>	EV μg/cm <sup>2</sup>
対 照	4.58±1.6	—
+5%ラウリン酸	2.71±0.3	—
+5%ラウリン酸ラウリル	4.52±1.2	1.02±0.89
+10%ラウリン酸ラウリル	7.36±1.2	0.69±0.6
+30%IPM	34.30±7.9	0.66±0.1
+40%IPM	33.40±3.2	1.43±0.84
+10%オレイン酸	6.29±0.2	0.72±0.39
+20%オレイン酸	7.47±1.3	1.33±2.1
+3%1-メントール	2.19±1.1	—

【0042】シリコン系貼付剤との比較から見られるように、同濃度の(5W/W%)のエストラジオール-17β-吉草酸エステルについて、アクリル系貼付剤ではシリコン系貼付剤に比べれば皮膚透過は全般に小さいが、それでも、IPM添加の効果はアクリル系貼付剤でも顕著に確認された。すなわち、30%又は40%のIPMを経皮吸収促進剤として用いた製剤では、対照の約7.5倍の皮膚透過を示し、Estraderm TTS(登録商標)との比較でも、約3.6倍の皮膚透過を達成した。従って、30%乃至40%のミリスチン酸イソプロピル含有のアクリル系貼付剤は、Estraderm TTS(登録商標)の1/3.6すなわち0.28倍の面積で同等の効果を持ち得、円形の場合、0.53倍の直径で足り、製剤を小型化できる。

【0043】(4) 2種の経皮吸収促進剤の組合わせを用いた、シリコン系貼付剤からのエストラジオールの皮膚透過

次に、2種の経皮吸収促進剤の組合わせによる、シリコ

\* 皮膚透過実験を行なった。結果を図5に示す。また、これに経皮吸収促進候補物質として、ラウリン酸、ラウリン酸ラウリル、IPM、オレイン酸および1-メントールのうち1種を含有させた種々の貼付剤につき、試験開始から24時間後までの皮膚1cm<sup>2</sup>当たり薬物の累積透過量を次表に示す。「対照」は、経皮吸収促進剤不含の貼付剤を示す。数値は、平均±S. D. (n=3)。

【0041】

【表3】

ン系貼付剤からのエストラジオールエステル及びエストラジオールの皮膚透過につき検討した。使用した経皮吸収促進剤の組合わせは、IPM+セラニオール、IPM+ビタミンE、IPM+リモネン、IPM+シネオール及びIPM+オクタノールである。

30 【0044】結果を図4～図9に示す。各図には、比較の便宜のために、経皮吸収促進剤不含の対照、Estraderm TTS(登録商標)又は各濃度のIPMを含有するシリコン系貼付剤についてのグラフが加えられている。また次表に、試験開始24時間の時点における薬物の累積皮膚透過量をまとめる。表中、「対照」の欄及び10～40%IPMのみを経皮吸収促進剤として用いたときのシリコン系貼付剤の欄には、比較の便宜のため、既出の表の値を記載してある。

【0045】

40 【表4】

## 5%EV含有シリコン系貼付剤からの24時間の薬物透過

	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	EV $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
対 照	6.8±3.0	0.8±0.52
+10% I P M	19.8±4.7	0.6±0.51
+20% I P M	56.2±7.4	1.2±0.47
+30% I P M	84.4±9.5	0.4±0.10
+40% I P M	80.6±8.4	—
+10% I P M + 5%リモネン	32.4±9.10	0.93±0.33
+10% I P M + 10%リモネン	23.4±2.00	3.46±0.18
+10% I P M + 5%ゲラニオール	35.6±1.96	0.32±0.38
+10% I P M + 5%ビタミンE	18.2±0.60	0.28±0.23
+10% I P M + 3%L-乳酸	27.8±3.6	0.98±1.20
+20% I P M + 3%L-乳酸	74.3±7.3	0.36±0.21
+30% I P M + 3%L-乳酸Na	32.3±2.8	1.64±0.83
+10% I P M + 5%シネオール	20.7±3.16	0.83±0.60
+30% I P M + 1%オクタノール	33.7±9.10	1.14±0.64
+10% I P M + 5%ラウリン酸ラウリル	27.7±8.6	0.94±1.03
+10% I P M + 10%ラウリン酸ラウリル	25.8±2.2	5.22±0.90
+5% I P M + 10%ラウリン酸ラウリル	38.2±9.1	1.10±0.38

【0046】5%エストラジオール-17β-吉草酸エステル(EV)含有シリコン系貼付剤につき、経皮吸収促進剤として5%リモネンを10%IPMと併用することにより、対照に比して4.7倍、また10%IPMのみを経皮吸収促進剤とした場合に比して約1.6倍の薬物透過がそれぞれ得られた。ビタミンEは、皮膚代謝を伴うブ

レドニゾロンエステル体の皮膚透過を促進させることが知られているが、10%IPMと併用しても、10%IPM単独による経皮吸収促進効果を高める作用は認められなかった。3%L-乳酸をIPMと併用すると、10%IPM単独による促進効果より高い薬物透過が認められたが、10%IPMとリモネンとの併用による効果には及ばなかった。またL-乳酸より製剤の安定性に適したL-乳酸ナトリウムの使用は、逆に薬物透過を減少させた。また、ラウリン酸ラウリルを10%IPMと併用することにより、薬物透過は増大し、その効果は5%IPMと10%

ラウリン酸ラウリルとの併用で特に著しかった。

【0047】(5)3種の経皮吸収促進剤の組合わせによる、シリコン系貼付剤からのエストラジオールの皮膚透過

上記の結果を参考として、3種の経皮吸収促進剤の組合わせによる、シリコン系貼付剤からのエストラジオールエステル及びエストラジオールの皮膚透過につき試験し

た。使用した経皮吸収促進剤組合わせは、IPM+リモネン+ラウリン酸ラウリルである。

【0048】図10は、経皮吸収促進剤不含の対照、及び10%IPM、10%IPM+5%ラウリン酸ラウリル、10%IPM+5%ラウリン酸ラウリル+5%リモネンをそれぞれ経皮吸収促進剤として用いた、5%エストラジオール-17β-吉草酸エステル(EV)含有シリコン系貼付剤での薬物の累積皮膚透過量を示す。リモネンの追加により、薬物の皮膚透過性が顕著に増加したことが分かる。

【0049】更に、経皮吸収促進剤として、10%IPM+5%リモネン(L)+5%ラウリン酸ラウリル(L)、10%IPM+5%リモネン(L)+5%ラウリン酸ミリスチル(ML)、及び10%IPM+5%リモネン(L)+5%ラウリン酸オレイル、5%IPM+5%リモネン(L)+5%ラウリン酸ラウリル(LL)、及び10%IPM+10%リモネン(L)+5%ラウリン酸ラウリル(LL)よりなる各組合わせの効果を比較検討した。次表に結果を示す。表の値は、試験開始から24時間後までの薬物の累積皮膚透過量を示す。

【0050】

【表5】



経皮吸収促進剤	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$	EV $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$
+10%IPM+5%L+5%LL	77.9±7.2	1.0±0.7
+10%IPM+5%L+5%ML	63.7±25.4	0.3±0.2
+10%IPM+5%L+5%OL	54.6±6.4	0.5±0.2
+5%IPM+5%L+5%LL	83.5±6.0	0.5±0.2
+10%IPM+10%L+5%LL	65.9±4.9	4.0±1.8

【0051】図及び表より明らかな通り、これらの3種の経皮吸収促進剤の組合わせは何れも優れた効果を現した。取り分け、ミリスチン酸イソプロピル+リモネン+ラウリン酸ラウリルよりなる組合わせに特に優れた効果が認められた。すなわち、表2に示した対照の製剤と比較したとき：

(a) 10%IPM+5%L+5%LLについては 11.5倍

(b) 10%IPM+5%L+5%MLについては 9.4倍 20

(c) 10%IPM+5%L+5%OLについては 8.0倍

(d) 5%IPM+5%L+5%LLについては 12.3倍

(e) 10%IPM+10%L+5%LLについては 9.7倍の累積透過量が得られた。これらは、Estraderm TTS (登録商標) についての表1の24時間の値と比較したとき、それぞれ、8.3倍、6.8倍、5.8倍、8.9倍及び7.0倍である。

【0052】次いで、経皮吸収促進剤として、10%IPM+5%リモネン+5%ミリスチン酸ラウリル、及び10%IPM+5%リモネン+5%オレイン酸ラウリルよりなる組合わせの効果を検討した。図11に結果を示す。なお、図11には、上記の10%IPM+5%リモネン+5%ラウリン酸ラウリルを経皮吸収促進剤とした製剤での結果を比較のため加えてある。

【0053】図11に示されるように、10%IPM+5%リモネン+5%ミリスチン酸ラウリル、及び10%IPM+5%リモネン+5%オレイン酸ラウリルよりなる組合わせも、10%IPM+5%リモネン+5%ラウリン酸ラウリルと同等の効果を示した。 40

【0054】

【実施例】以下、代表的な実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明がこれら実施例の詳細に限定されることは、意図しない。

実施例1：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び、経皮吸収促進剤として5W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って製造する。すなわち、エストラジオール-17β-吉草酸エステル(E 50

V)を入れたディスポーザブルカップ(ポリプロピレン製)にミリスチン酸イソプロピルを加え十分に混合する。次いでトルエン又は酢酸エチルを加えて約30秒間超音波処理して薬物を溶解させた後、これにシリコンオイル、シリコンエラストマー、硬化剤を順に加えて十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリケーションター(日本アプライドテクノロジー)を用いパッキングライナー(セラフィール#25)上に展着する。これを約1時間室温下に放置した後、40℃にて硬化させてシリコン膜製剤を作成する。作成に際し、直径約1.5cmの円形に打ち抜いたとき薬物約1mgを含有することとなるように厚みを調節する。

【0055】(処方)

EV . . . . . 0.28 g

ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.28 g

シリコンエラストマー(注1) . . . . . 4.5 g

シリコンオイル(注2) . . . . . 0.25 g

硬化剤(注3) . . . . . 0.25 g

トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

注1：SLASTIC(登録商標)MDX4-4210 医療用グレード(ダウコーニングアジア)

注2：360 medical fluid, 20cs(ダウコーニングアジア)

注3：SLASTIC(登録商標)MDX4-4210(ダウコーニングアジア)

【0056】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにするか、又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

シリコン系粘着剤： BIO-PSA Q7-4501, BIO-PSA X7-4201(ダウコーニングアジア)：固形分/溶剤=40:60

【0057】実施例2：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として10W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って、実施例1の手順と同様にして製造する。

## 【0058】(処方)

EV . . . . . 0.29 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.59 g  
 シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
 シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
 硬化剤 . . . . . 0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0059】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目の粘着シートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにするか、又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

粘着剤：アクリル酸-ジメチルシロキサン共重合体：BPK-1, BPK-2 (和光純薬工業)

## 【0060】実施例3：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として20W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って、実施例1と同様の手順で製造する。経皮吸収実験には、直径約1.5cmの円形に打ち抜いて用いる(薬物約1mgを含有)。

## 【0061】(処方)

EV . . . . . 0.33 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 1.33 g  
 シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
 シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
 硬化剤 . . . . . 0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0062】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目の粘着シートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにする。

## 【0063】実施例4：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として30W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って、実施例1と同様の手順で製造する。

## 【0064】(処方)

EV . . . . . 0.38 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 2.31 g  
 シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
 シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
 硬化剤 . . . . . 0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0065】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目の粘着シートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにする。

## 【0066】実施例5：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として40W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って、実施例1と同様の手順で製造する。

## 【0067】(処方)

EV . . . . . 0.45 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 3.64 g  
 シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
 シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
 硬化剤 . . . . . 0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0068】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目の粘着シートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにする。

## 【0069】実施例6：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として10W/W%のミリスチン酸イソプロピル、5W/W%のリモネン及び5W/W%のラウリン酸ラウリルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従って製造する。すなわち、エストラジオール-17β-吉草酸エステル(EV)を入れたディスボザブルカップ(ポリプロピレン製)にミリスチン酸イソプロピル、リモネン、ラウリン酸ラウリルを加え十分に混合する。次いで約トルエン又は酢酸エチルを加えて約30秒間超音波処理して薬物を溶解させた後、これにシリコーンオイル、シリコンエラストマー、硬化剤を順に加えて十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリケーション(日本アブライドテクノロジー)を用いバックグライナー(セラフィール#25)上に展着する。これを約1時間室温下に放置した後、40℃にて硬化させてシリコン膜製剤を作成する。

## 【0070】(処方)

EV . . . . . 0.33 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.67 g  
 リモネン . . . . . 0.33 g  
 ラウリン酸ラウリル . . . . . 0.33 g  
 シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
 シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
 硬化剤 . . . . . 0.25 g  
 トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0071】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシートで覆うことによって皮膚に貼付できるようにする。又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

50 粘着剤：アクリル酸-ジメチルシロキサン共重合体：B

PK-1, BPK-2 (和光純薬工業)

【0072】実施例7：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として10W/W%のミリスチン酸イソプロピル、5W/W%のリモネン及び5W/W%のラウリン酸オレイルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従い、実施例6と同様の手順で製造する。

【0073】(処方)

EV . . . . . 0.33 g  
ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.67 g  
リモネン . . . . . 0.33 g  
ラウリン酸オレイル . . . . . 0.33 g  
シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
硬化剤 . . . . . 0.25 g  
トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0074】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにする。又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

シリコン系粘着剤： BIO-PSA Q7-4501, BIO-PSA X7-4201 (ダウコーニングアジア)：固形分/溶剤=40:60)

【0075】実施例8：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として10W/W%のミリスチン酸イソプロピル、5W/W%のリモネン及び5W/W%のラウリン酸ミリスチルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従い、実施例6と同様の手順で製造する。

【0076】(処方)

EV . . . . . 0.33 g  
ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.67 g  
リモネン . . . . . 0.33 g  
ラウリン酸ミリスチル . . . . . 0.33 g  
シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
硬化剤 . . . . . 0.25 g  
トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0077】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにする。又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

粘着剤： アクリル酸-ジメチルシロキサン共重合体：BPK-1, BPK-2 (和光純薬工業)

【0078】実施例9：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として10W/W%のミリスチン酸イソプロピル、10W/W%のリモネン及び5W/W%のラウリン酸ラウリルを含有するシリコン系貼付剤を、下記の組成に従い、実施例6と同様の手順で製造する。

【0079】(処方)

EV . . . . . 0.36 g  
ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.72 g  
リモネン . . . . . 0.72 g  
ラウリン酸ラウリル . . . . . 0.36 g  
シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g  
シリコーンオイル . . . . . 0.25 g  
硬化剤 . . . . . 0.25 g  
トルエン又は酢酸エチル . . . . . 2.5 mL

【0080】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシートに貼り付けることにより、粘着シートで覆って皮膚に貼付できるようにするか、又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布することによって、皮膚に貼付できるようにする。

粘着剤： アクリル酸-ジメチルシロキサン共重合体：BPK-1, BPK-2 (和光純薬工業)

【0081】実施例10：アクリル系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として30W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って製造する。すなわち、薬物を入れたディスポーザブルカップ（例えばポリプロピレン製）にミリスチン酸イソプロピルを加え、十分に混合する。次いで約1.0mLの酢酸エチル又はトルエンを加えて約30秒間超音波処理して薬物を溶解させた後、分散基剤であるアクリル系粘着剤5.0gを加え、混合する。更に、凝集促進剤0.15gを加え十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリケーションター（日本アブライドテクノロジー）を用いバックグラブライナー（セラフィール#25）上に展着し、室温で乾燥させる。経皮吸収実験には、これを直径約1.5cmの円形に打ち抜いて用いる（薬物約1mgを含有する厚みとする）。

【0082】(処方)

薬物 . . . . . 0.4 g  
ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 2.38 g  
アクリル系粘着剤（注4） . . . . . 5.0 g  
凝集促進剤（注5） . . . . . 0.15 g  
トルエン又は酢酸エチル . . . . . 1.0~2.0mL

注4：例えば、アクリル共重合樹脂、PE-300（日本カーバイド工業）、固形分/溶剤=40:60、を用いる。

注5：例えば、CK-401（日本カーバイド工業）を用いる。

21

【0083】実施例11：アクリル系貼付剤  
薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-  
17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として40  
W/W%のミリスチン酸イソプロピルを含有するアクリ  
ル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例9と同様の  
手順で製造する。

【0084】（処方）

薬物・・・・・・・・・・・・・・・・0.47 g  
ミリスチン酸イソプロピル・・・・・・・・3.75 g  
アクリル系粘着剤・・・・・・・・5.0 g  
凝集促進剤・・・・・・・・0.15 g  
トルエン又は酢酸エチル・・・・・・・・1.0~2.0mL

【0085】実施例12：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-  
17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として5W  
/W%のミリスチン酸イソプロピル、5W/W%のリモ  
ネン及び5W/W%のラウリン酸ミリスチルを含有する  
シリコン系貼付剤を、下記の組成に従い、実施例6と同  
様の手順で製造する。

【0086】（処方）

EV・・・・・・・・・・・・・・・・0.31 g  
ミリスチン酸イソプロピル・・・・・・・・0.31 g  
リモネン・・・・・・・・0.31 g  
ラウリン酸ミリスチル・・・・・・・・0.31 g  
シリコンエラストマー・・・・・・・・4.5 g  
シリコンオイル・・・・・・・・0.25 g  
硬化剤・・・・・・・・0.25 g  
トルエン又は酢酸エチル・・・・・・・・2.5 mL

【0087】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性  
の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシー  
トで覆うことによって皮膚に貼付できるようにするか、  
又は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布するこ  
とによって、皮膚に貼付できるようにする。

シリコン系粘着剤： BIO-PSA Q7-4501, BIO-PSA X7-42  
01（ダウコーニングアジア）：固形分/溶剤=40：60）

【0088】実施例13：シリコン系貼付剤

薬剤含有層全体に対し5W/W%のエストラジオール-  
17β-吉草酸エステル及び経皮吸収促進剤として5W  
/W%のミリスチン酸イソプロピル、5W/W%のリモ  
ネン及び5W/W%のラウリン酸ラウリルを含有するシ  
リコン系貼付剤を、下記の組成に従い、実施例6と同様  
の手順で製造する。

【0089】（処方）

EV・・・・・・・・・・・・・・・・0.31 g  
ミリスチン酸イソプロピル・・・・・・・・0.31 g  
リモネン・・・・・・・・0.31 g  
ラウリン酸ラウリル・・・・・・・・0.31 g  
シリコンエラストマー（注1）・・・・4.5 g  
シリコンオイル（注2）・・・・0.25 g  
硬化剤（注3）・・・・0.25 g

トルエン又は酢酸エチル・・・・・・・・2.5 mL

【0090】得られるシリコン系貼付剤は、皮膚適合性  
の粘着剤層を片面に備えた、該貼付剤より大き目のシー  
トで覆うことによって皮膚に貼付できるようにする。又  
は、シリコン系貼付剤表面に次の粘着剤を塗布すること  
によって、皮膚に貼付できるようにする。

シリコン系粘着剤： BIO-PSA Q7-4501, BIO-PSA X7-42  
01（ダウコーニングアジア）：固形分/溶剤=40：60）

【0091】

10 【発明の効果】本発明は、貼付剤から生体内へのエスト  
ラジオールの移行の効率を従来より大きく改善できるた  
め、治療に必要な製剤の表面積を減少させて製剤を小型  
化することを可能にする。

【図面の簡単な説明】

【図1】 サイド・バイ・サイド型透過実験装置の片側  
のセルへの皮膚及び製剤の装着を示す図解する概念的側  
面図。

【図2】 Franz型の拡散セルへの皮膚及び製剤の装着  
を示す図解する概念的側面図。

20 【図3】 Estraderm TTS（登録商標）からの薬物の累  
積皮膚透過量を経時的に示すグラフ。

【図4】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピルとリ  
モネンとの併用の効果を示すグラフ。

【図5】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピルとビ  
タミンE又はシネオールとの併用の効果を示すグラフ。

【図6】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対するミリスチン酸イソプロピルとグラ  
ニオールとの併用の効果を示すグラフ。

30 【図7】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピルとL  
-乳酸との併用の効果を示すグラフ。

【図8】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピルとラ  
ウリン酸ラウリルとの併用の効果を示すグラフ。

【図9】 シリコン系基剤からのエストラジオールの累  
積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピルとオ  
クタノール又はL-乳酸ナトリウムとの併用の効果を示  
すグラフ。

40 【図10】 シリコン系基剤からのエストラジオールの  
累積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸イソプロピル、  
ラウリン酸ラウリル及びリモネンの併用の効果を示すグ  
ラフ。

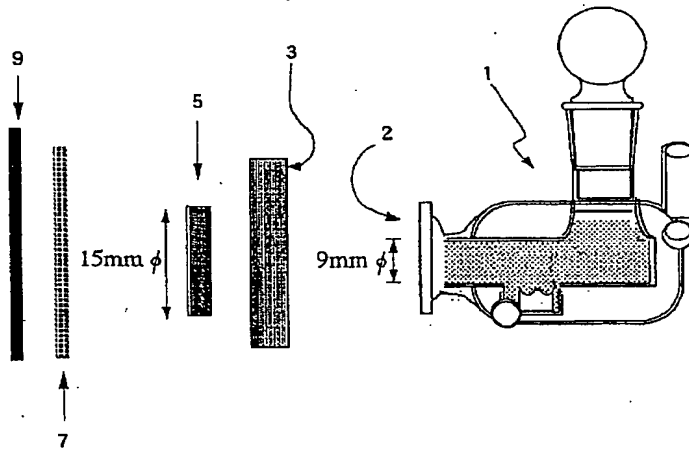
【図11】 シリコン系基剤からのエストラジオールの  
累積皮膚透過量に対する、ミリスチン酸ラウリル及びリ  
モネンと、オレイン酸ラウリル又はミリスチン酸ラウリ  
ルの併用の効果を示すグラフ。

【符号の説明】

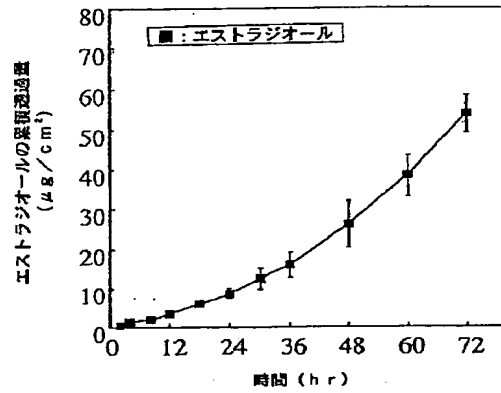
50 1=サイド・バイ・サイド型拡散セル、3=皮膚、5=

経皮吸収貼付剤、7 = サポートネット、9 = アルミシー \* 2 = レセプター、13 = セルキャップ・ホルダー、15  
ト、10 = Franz型拡散セル、11 = セルキャップ、1 \* = サンプルングポート

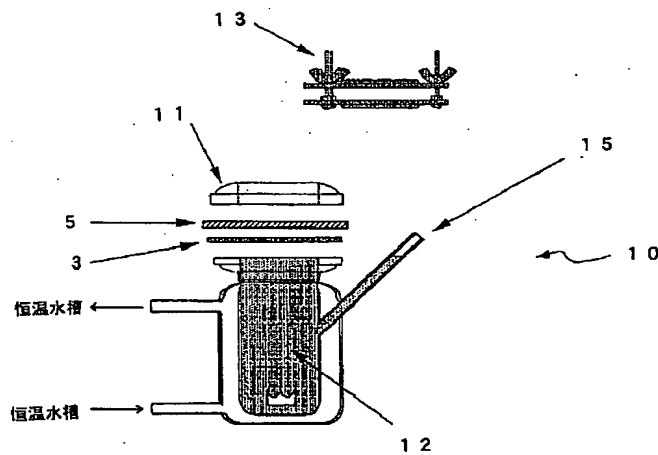
【図1】



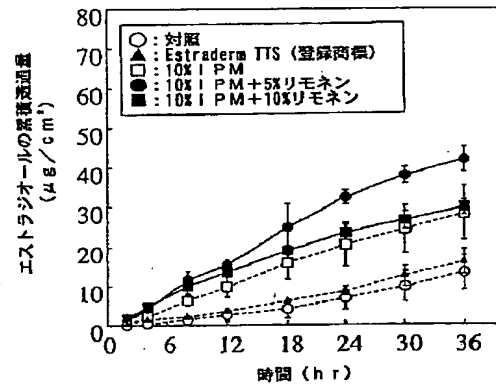
【図3】



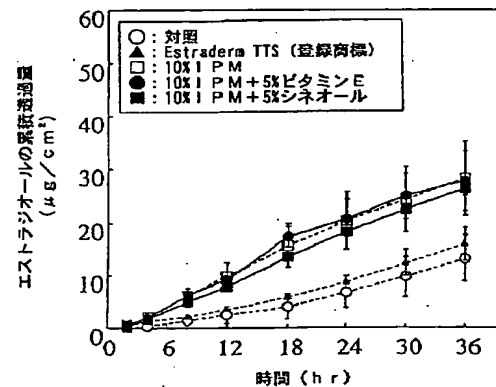
【図2】



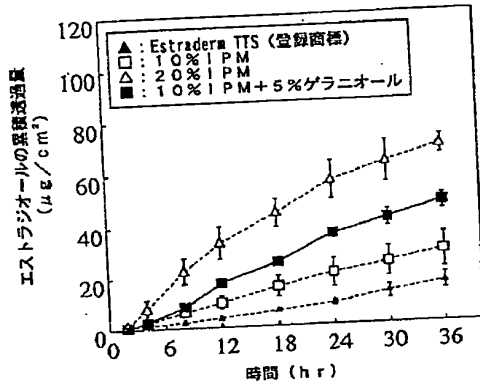
【図4】



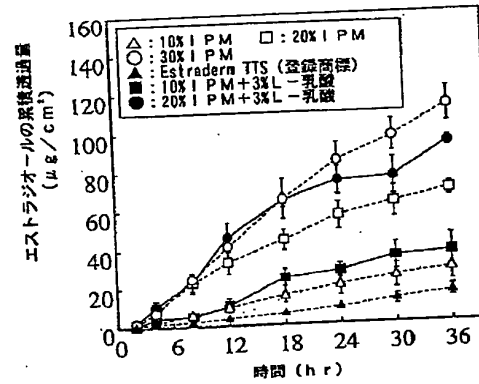
【図5】



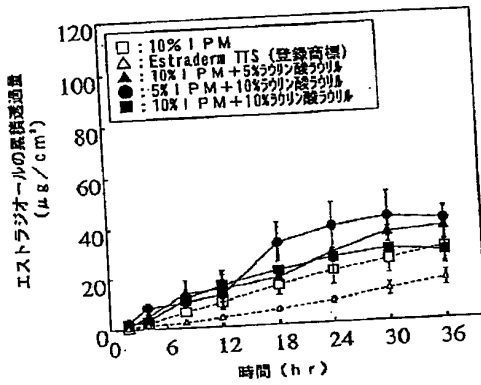
【図6】



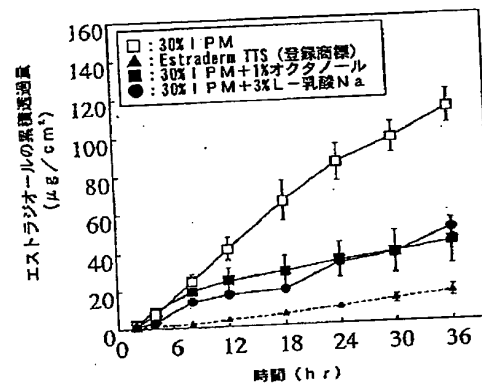
【図7】



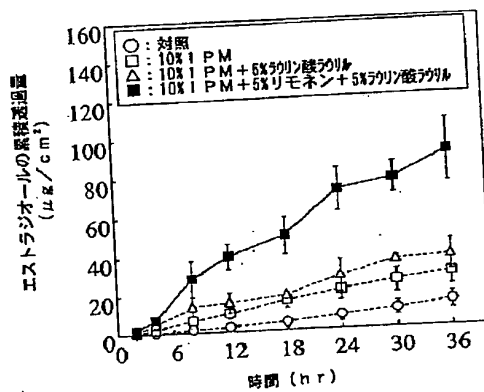
【図8】



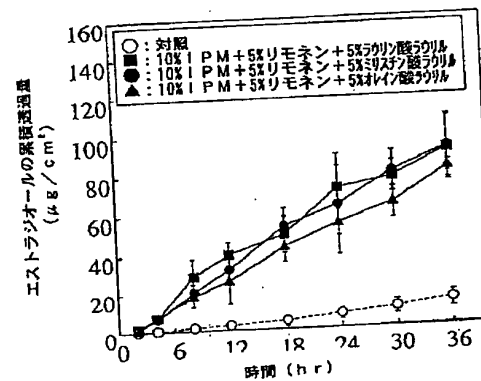
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA72 BB31 CC30 CC42 DD34  
DD45N EE10A EE27A FF34  
4C086 AA01 AA02 DA08 MA01 MA05  
MA32 MA63 NA11 NA15 ZA89  
ZC11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-063267

(43)Date of publication of application : 29.02.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/70  
A61K 31/565  
A61K 47/14

(21)Application number : 10-251925

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD  
TOJO KAKUJI

(22)Date of filing : 21.08.1998

(72)Inventor : TOJO KAKUJI  
MATSUMOTO NORIKO

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION PATCH

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a percutaneous absorption patch excellent in transdermal absorption of estradiol by employing an ester of estradiol.

SOLUTION: When percutaneous absorption patch has a medicament-including layer, where medicament and percutaneous absorbefacient are uniformly included in base matrix, on one surface of a support, the medicament is estradiol-17  $\beta$ -valeric acid ester and percutaneous absorbefacient is isopropyl myristate in a content of 5-40 w/w% based on the weight of the medicament-including layer. The medicament-including layer virtually include neither 1-8C aliphatic alcohol nor polyethylene glycol.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Percutaneous absorption patches characterized by being the percutaneous absorption patches which come to hold the drug content layer which makes homogeneity come to contain a drug and penetration enhancer in a basis matrix on one side of a base material, for this drug being estradiol-17beta-valerianate, and for the myristic-acid isopropyl of 5 in this drug content layer - 40 W/W% of amount containing as penetration enhancer, and this drug content layer containing substantially neither the fatty alcohol to eight carbon numbers, nor a polyethylene glycol.

[Claim 2] They are the percutaneous absorption patches which come to hold the drug content layer which makes homogeneity come to contain a drug and penetration enhancer in a basis matrix on one side of a base material. This drug is estradiol-17beta-valerianate and the myristic-acid isopropyl of 5 in this drug content layer - 20 W/W% of amount contains as penetration enhancer. As penetration enhancer, further And 1 - 10 W/W% of limonene, (b) Percutaneous absorption patches characterized by containing 1 - 10 W/W% of lauric-acid lauryl, lauric-acid oleyl, lauric-acid Millis Chill, oleic acid lauryl, or myristic-acid lauryl.

[Claim 3] Claim 1 which is what a basis becomes from a silicon system elastomer or an acrylic binder, or which 2 percutaneous absorption patches.

[Claim 4] Percutaneous absorption patches of claim 3 which are that in which a basis becomes from a silicon system elastomer, and this basis contains 2 - 8% of silicone oil.

[Claim 5] Claim 1 thru/or 4 percutaneous absorption patches further characterized by preparing the binder layer in the front face of this drug content layer in contact with a skin side.

[Claim 6] Claim 1 thru/or 5 percutaneous absorption patches which has the part into which the base material holding this drug content layer spread across the perimeter of this drug content layer, and is further characterized by preparing the binder layer in the front face by the side of this drug content layer of this part.

[Claim 7] Claim 1 thru/or 6 percutaneous absorption patches to which this drug content layer is characterized by estradiol-17beta-valerianate containing in 2 - 20 W/W% of amount in this drug content layer.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the percutaneous absorption patches containing estradiol-17beta-valerianate in more detail about the percutaneous absorption patches containing the prodrug of estradiol.

[0002]

[Description of the Prior Art] Estradiol is a kind of estrogen and 17beta molds which are activity physiologically have the strongest activity among natural estrogen. Although estradiol is effective in the therapy of menopausal disorders, osteoporosis, an emmeniopathy, etc., there is a problem that the liver metabolic rate is high when it administers orally, and the utilization factor by the living body falls remarkably. For this reason, in injection, although administration by injection is also performed, since the blood drug concentration of estradiol is unmaintainable for a long period of time, a prolonged repetitive injection will not be avoided by the therapy of the menopausal disorders made into the purpose, osteoporosis, an emmeniopathy, etc., but too much burden will be applied to it at a patient. Then, without applying a burden to a patient, the percutaneous absorption pharmaceutical preparation (in this specification, it is called "percutaneous absorption patches".) of a pasting mold is devised, and, also clinically, it is already used so that the long duration maintenance of the blood drug concentration of estradiol can be carried out (Estraderm TTS (trademark): Novartis Pharma). Although the estradiol percutaneous absorption patches by which clinical use is carried out send in estradiol slowly into blood through the skin by sticking a film-like patch on an abdomen or the waist, since they contain ethanol as penetration enhancer, they have stimulative to the skin, and may start cutaneous sensitization. For this reason, it is necessary to warn against sticking after the same part. Moreover, having a bad influence on the metabolic turnover of the skin is also known, and, as for alcohols,

such as ethanol, it is not desirable from the point to make the pharmaceutical preparation extremely stuck on the skin over a long period of time contain ethanol.

[0003] Moreover, in order to make it correspond to the amount of estradiols which has the need of making it shifting to the living body in per unit time amount since the shift rate of the estradiol to the inside of the blood from per unit area of the estradiol patches used clinically now is low, it is required that the pharmaceutical preparation of the area which balances it enough should be stuck. Therefore, although so big a pharmaceutical preparation area is needed if the shift rate of the estradiol from pharmaceutical preparation to the inside of blood is small, since it is long duration wrap pharmaceutical preparation, the unexpected effect to the amenity for a patient and the skin also takes the skin into consideration, and it is desirable that size is small as much as possible. For this reason, outstanding pharmaceutical preparation of skin permeability is desired conventionally.

[0004] The percutaneous absorption pharmaceutical preparation of estradiol is proposed besides Above Estraderm TTS (trademark) (JP,2-196714,A, JP,2-233617,A, JP,3-17018,A, JP,3-44326,A, JP,3-44327,A, JP,4-342531,A, JP,7-247217,A, JP,8-27003,A, JP,9-59148,A). Although use of the ester of estradiol is also proposed by these official reports, there is no concrete example of pharmaceutical preparation at the time of a concrete indication having only the percutaneous absorption pharmaceutical preparation which used the estradiol itself in any example, and using the ester of estradiol for it.

[0005] Since it is greatly dependent on a metabolic turnover within the molecular weight of the drug which is going to carry out percutaneous absorption, physical and chemical property, and the skin, a required dose, etc. whether which penetration enhancer or its combination is suitable although various matter is already known as penetration enhancer, it cannot be said that the penetration enhancer suitable for a certain drug is suitable like other drugs aiming at the same pharmacological action. When molecular weight, and a hydrophilic property / oleophilic balance is different among both drugs, prediction is especially difficult. When a certain drug is shown the place to current, it is the present condition that there is no practical guide which can predict suitable penetration enhancer to the drug of that, and there is no other way but to go [ the target drug ] the penetration enhancer suitable for it by trial-and-error from among many compounds very much.

[0006] Although a prodrug is useful on a therapy, it is the drug which made the fault improve by giving chemical modification to a drug molecule (parent drug) which has a fault galenical pharmacy-wise or in biopharmaceutics, and adjusting the physical

property. The prodrug itself does not show a pharmacological action, but after being changed into a parent drug chemically or in enzyme within administration urosome, it expresses a pharmacological action. Pharmaceutical preparation-ization can be tried with a drug which is [ balance / a hydrophilic property / / oleophilic ] different from a parent drug by using a prodrug instead of a parent drug, and when it is percutaneous absorption pharmaceutical preparation, thereby, the percutaneous absorption property of a drug can be adjusted. For this reason, there is potential possibility that selection of suitable penetration enhancer will be greatly raised in percutaneous absorption.

[0007] When designing the percutaneous absorption pharmaceutical preparation aiming at whole body administration of a drug using a prodrug, it is required to change a prodrug into a parent drug within the skin not only on the occasion of promotion of the percutaneous absorption of the prodrug in pharmaceutical preparation but on the occasion of skin passage. Therefore, it is desirable that matter which has a possibility of barring conversion to the parent drug of the prodrug in the skin does not contain in pharmaceutical preparation. As a component with a possibility of checking a skin metabolic turnover if applied to the skin especially over a long period of time, polyethylene glycols are mentioned to alcohols lists, such as ethanol and an octanol.

[0008]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention aims at increasing the migration rate of the estradiol from per unit area of percutaneous absorption patches by raising the percutaneous absorption rate of a drug for this by leaps and bounds combining suitable penetration enhancer, using the ester of estradiol as a prodrug of estradiol.

[0009]

[Means for Solving the Problem] When the percutaneous absorption promotion operation of various compounds was investigated to this, using 17beta-valerianate as ester of estradiol, it was found out that especially myristic-acid isopropyl is desirable.

[0010] Namely, this invention is percutaneous absorption patches which come to hold the drug content layer which makes homogeneity come to contain a drug and penetration enhancer in a basis matrix on one side of a base material. This drug is estradiol-17beta-valerianate and the myristic-acid isopropyl of 5 in this drug content layer - 40 W/W% of amount contains as penetration enhancer. And the percutaneous absorption patches characterized by this drug content layer containing substantially neither the fatty alcohol to eight carbon numbers nor a polyethylene glycol are offered.

[0011] Furthermore, when the limonene of not only myristic-acid isopropyl but predetermined concentration and the lauric-acid lauryl of predetermined concentration,

lauric-acid oleyl, lauric-acid Millis Chill, oleic acid lauryl, or myristic-acid lauryl was used together to estradiol-17beta-valerianate, it was found out that the percutaneous absorption which was excellent even if it made concentration of myristic-acid isopropyl low relatively is maintainable.

[0012] Namely, this invention is percutaneous absorption patches which come further to hold the drug content layer which makes homogeneity come to contain a drug and penetration enhancer in a basis matrix on one side of a base material. This drug is estradiol-17beta-valerianate and the myristic-acid isopropyl of 5 in this drug content layer - 20 W/W% of amount contains as penetration enhancer. As penetration enhancer, further And 1 - 10 W/W% of limonene, (b) The percutaneous absorption patches of claim 1 characterized by containing 1 - 10 W/W% of lauric-acid lauryl, lauric-acid oleyl, lauric-acid Millis Chill, oleic acid lauryl, or myristic-acid lauryl are also offered.

[0013] The percutaneous absorption patches of these this inventions bring about good shift of the estradiol to the inside of blood, and make it possible to miniaturize the size of estradiol patches conventionally. Moreover, it is not necessary to make fatty alcohol and a polyethylene glycol to eight carbon numbers of an amount which affect a skin metabolic turnover contain, and bad influences, such as a skin stimulus, are not done.

[0014]

[Embodiment of the Invention] Although not restricted especially about the basis matrix of percutaneous absorption patches in this invention, the basis matrix which consists of a silicon system elastomer, an acrylic binder, etc. can be used suitably. If both are compared, a silicon system basis matrix is more desirable. When using a silicon system basis matrix, it is desirable as a basis component to make an about [ 2-8 W/W% ] silicone oil contain. Content of a silicone oil has the effectiveness which raises the skin permeability of estradiol ester as data show later. Moreover, the "base material" is usually used about the pharmaceutical preparation stuck on the skins, such as tape pharmaceutical preparation, a patch agent, and cataplasms, and the thing of arbitration may be used for it as long as it is easy to be the quality of the material convenient for use of compatibility on this invention to the skin.

[0015] Moreover, although there is no adhesiveness over the skin in the silicon system basis matrix itself, a binder layer may be prepared in the front face so that the front face by the side of the drug content layer of the base material which could prepare the layer of a binder in the drug content layer front face in contact with the skin, or spread across the perimeter of a drug content layer using the oversized base material from the drug content layer may be made to adhere to the skin. Various binders used for making a tape and pharmaceutical preparation adhere to the skin are known, can be suitably

chosen from them and can be used.

[0016] 2 - 20 W/W% of the layer which consists of a drug added to a drug content layer, i.e., a base material, and this, penetration enhancer, etc., for example although the concentration of the estradiol-17beta-valerianate which a basis matrix is made to contain can be suitably set up according to the target class and extent, such as a disease, -- more -- desirable -- 2 - 10 W/W%, for example, about 5 W/W%, -- then, it is good. In addition, this invention is not forbidden from containing fatty alcohol and the polyethylene glycol to eight carbon numbers in few amount which does not affect a skin metabolic turnover.

[0017] The test method about the percutaneous absorption patches used for below in this invention and its result are hung up.

[0018] When using the <general manufacture approach of percutaneous absorption patches by silicon system basis matrix> silicon system basis, percutaneous absorption patches can be manufactured according to the following procedure. That is, according to the following formula, penetration enhancer is added to the disposable cup (for example, product made from polypropylene) into which the drug was put, and it fully mixes. Subsequently, after adding the toluene or ethyl acetate of about 2.0 mL(s), ultrasonicing for about 30 seconds and dissolving a drug, silicone oil, a silicone elastomer, and a curing agent are added to this in order, and it fully mixes. Mixture is \*\*\*\*(ed) on a backing liner (SERAFIRU #25) after degassing using a doctor knife or a baker applicator (Japanese applied technology). After leaving this under an about 1-hour room temperature, it is made to harden at 40 degrees C, and silicon film pharmaceutical preparation is created. This is pierced and used for a percutaneous absorption experiment at a round shape with a diameter of about 1.5cm (it considers as the thickness containing about 1mg of drugs).

[0019] (Formula)

Drug [ ..... 0.25 g curing agent (notes 3) / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.0 - 3.0 mL notes 1: 4-4210, for example, SLASTIC(trademark) MDX, / Medical-application grade (Dow Corning Asia) is used. ] ..... Specified quantity penetration enhancer ..... Specified quantity silicone elastomer (notes 1) .... 4.5 g silicone oil (notes 2)

Notes 2: For example, use 360 medical fluid and 20cs (Dow Corning Asia).

Notes 3: For example, use SLASTIC(trademark) MDX4-4210: (Dow Corning Asia).

[0020] In the above-mentioned formula, the concentration of a drug is computed using the weight of each component to be used by setting it to a drug / (drug + penetration-enhancer + silicone elastomer + silicone oil + curing agent) x100. Since

toluene and ethyl acetate vaporize, they are not included in count.

[0021] When using the <general manufacture approach of percutaneous absorption patches by acrylic basis matrix> acrylic basis matrix, percutaneous absorption patches can be manufactured according to the following procedure. That is, according to the following formula, penetration enhancer is added to the disposable cup (for example, product made from polypropylene) into which the drug was put, and it fully mixes. Subsequently, after adding the ethyl acetate or toluene of about 1.0 mL(s), ultrasonication for about 30 seconds and dissolving a drug, 5.0g of acrylic binders which are a distributed basis is added, and it mixes. Furthermore, 0.15g of condensation accelerators is added and it fully mixes. Mixture is \*\*\*\*(ed) on a packing liner (SERAFIRU #25) after degassing using a doctor knife or a baker applicator (Japanese applied technology), and is dried at a room temperature. This is pierced and used for a percutaneous absorption experiment at a round shape with a diameter of about 1.5cm (it considers as the thickness containing about 1mg of drugs).

[0022] (Formula)

Drug [ ..... 0.15 g toluene or ethyl acetate / ..... 1.0 - 2.0mL notes 4; for example, acrylic copolymerization resin, PE-300 (Nippon Carbide Industries), and solid content / solvent =40:60 are used. ] ..... Specified quantity penetration enhancer ..... Specified quantity acrylic binder (notes 4) ..... 5.0 g condensation accelerator (notes 5) Notes 5: For example, use CK-401 (Nippon Carbide Industries).

[0023] In the above-mentioned formula, the concentration of a drug is computed using the weight of each component to be used by setting it to a drug / (drug + penetration-enhancer + acrylic binder + condensation accelerator) x100. Since toluene and ethyl acetate vaporize, they are not included in count.

[0024] What is necessary is just to choose from a commercial thing suitably as a binder, when preparing a binder layer in the front face of the drug content layer which consists of a <binder layer> silicon system basis matrix. For example, the following binder can be used.

(a) Silicon system binder : BIO-PSA Q 7-4501, BIO-PSA X7-4201(Dow Corning Asia):solid content / solvent =40:60

(b) Poly methylphenyl siloxane copolymer (LINTEC)

(c) Acrylic-acid-dimethylsiloxane copolymer : BPK-1, BPK-2 (Wako Pure Chem industry)

[0025] Side-by-side (side-by-side) mold cel Permccl HK-5P (Ogura glass industry) which are a transparency experimental device were used for the <skin transparency experiment approach of drug from percutaneous absorption patches> (1) skin



transparency experimental device skin transparency experiment. The cel 1 of one side of equipment which makes a pair symmetrical with drawing 1 is shown. The effective area of the opening 2 of this cel 1 is 2 0.64cm, and the sensitive volume of a cel 1 is 5.0mL(s). A silicon tube ties the water-jacket part of this equipment to a circulation constant temperature bath, and the solution temperature in a cel is kept at 37 degrees C. Moreover, the inside of a cel is continuously agitated with a magnetic stirrer (rotational frequency 1200rpm).

[0026] (2) What cut off the unhurt skin of the abdomen of the hair loess mouse (Hr/Kud network) of 8-11 weeks old of production of a skin sample, and removed the adhering fat with postmortem scissors was used.

[0027] (3) Refer to skin transparency experiment procedure drawing 1 of the drug from endermic \*\*\*\*\*. Cover the opening 2 (0.64cm<sup>2</sup>) of one cel 1 (it considers as a receptor side cel) of a side-by-side mold diffusion cel, and the skin 3 of the hair loess mouse extracted above is attached. Since the percutaneous absorption patches 5 are moreover stuck and this is fixed, after covering in the support network 7 and putting an aluminium sheet 9 on it, the cel of another side is put on this so that an opening comrade may be put together, and both the cel comrade is fixed with a cage. 40 W/W%PEG400 water solution is filled in the cel by the side of a receptor, temperature is maintained at 37 degrees C, the sample of 100microL is extracted for every fixed time amount, and the estradiol which was hydrolyzed within the skin and shifted to the receptor side, and the estradiol-17beta-valerianate which penetrated the skin with un-decomposing and shifted to the receptor side are measured by HPLC of the following conditions. In order to maintain the volume in a receptor cel, after sample extraction supplements a cel with 40 W/W%PEG400 water solution of tales doses. In these conditions, the hydrolysis capacity of this ester in the permeability over estradiol-17beta-valerianate and the skin is substantially kept constant till at least 48 hours.

[0028] (4) In the case of the skin transparency experiment procedure Estraderm TTS (trademark) of the estradiol from Estraderm TTS (trademark), on the structure, since use of the diffusion cel of a side-by-side mold is difficult, use the diffusion cel (see drawing 2) of a Franz mold for the skin transparency experiment of the estradiol from pharmaceutical preparation. It checked, when that there is no substantial difference between measured value conducted a skin transparency experiment and it compared by the cel of both types using typical percutaneous absorption patches in the diffusion cel of a side-by-side mold, and the cel of a Franz mold.

[0029] (5) Conditions were carried out as follows at the quantitative analysis of the

estradiol-17beta-valerianate which is not decomposed in the quantum sample of the estradiol-17beta-valerianate in a sample using HPLC.

Column: Waters mu-Bondapak C 18 125A 10micrometer (3.9x300mm)

precolum: precolum column temperature for mu-Bondapak C 18: -- 40-degree-C

measurement wavelength: -- 205nm mobile phase: -- an acetonitrile/distilled water (acetonitrile concentration is raised from 45% to 90% over 32 minutes)

rate-of-flow: -- a part for 1.0mL/-- holding-time: -- 8.8 minutes

(estradiol-17beta-valerianate) and 26.5 minutes (estradiol)

[0030] (6) Conditions were carried out as follows at the quantitative analysis of the estradiol in the quantum sample of the estradiol in a sample using HPLC.

Column: Shimadzu L-column ODS (4.6x250mm)

Guard column: TOSOH TSKgel ODS-80TM (15x3.2mm)

column temperature: -- 40-degree-C measurement wavelength: -- 205nm mobile phase:

-- an acetonitrile/distilled water (45/55)

rate-of-flow: -- a part for 1.0mL/-- holding-time: -- 8.4 minutes [0031] The measurement

result of the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from Estraderm

TTS (trademark) (estradiol content: 5 W/W%) stuck on the skin transparency hair loess mouse skin of the estradiol from the <result of a transparency experiment> Estraderm

TTS (1) (trademark) is shown in drawing 3. An axis of ordinate expresses the amount of

accumulation transparency of the estradiol per two (mug), and an axis of abscissa expresses the elapsed time from test initiation 1cm of skins. Moreover, 24, 48, and the

amount of accumulation skin transparency of estradiol in 72 hours are shown in degree table by mug/cm2 from test initiation. A numeric value expresses average\*\*S.D. (n= 3).

[0032]

[Table 1]

Estraderm TTS (登録商標) からのエストラジオールの累積皮膚透過量

	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$
2 4 時間	$9.38 \pm 0.97$
4 8 時間	$28.7 \pm 2.49$
7 2 時間	$56.2 \pm 2.57$

[0033] (2) In the silicon system patches manufactured as stated to the column of the skin transparency above "the general manufacture approach of the percutaneous absorption patches by the silicon system basis matrix" of the estradiol from silicon

system patches using one sort of penetration enhancer 5W/W% of estradiol-17beta-valerianate is contained. 1cm of skins about the patches which do not contain penetration enhancer as the amount of accumulation transparency of the drug per two and 5W/W% of estradiol-17beta-valerianate, and percutaneous absorption promotion candidate matter The amount of accumulation transparency of the drug per two was measured 1cm of skins in the time of 24 hours from test initiation about the various patches which made one sort in a cineole, a terpeneol, L-lactic acid, myristic-acid isopropyl, lauric-acid lauryl, and lauric-acid Millis Chill contain. A result is shown in degree table. Among a table, "EV" shows the estradiol which "E" was hydrolyzed within the skin while EV penetrated, and produced estradiol-17beta-valerianate, and "IMP" expresses myristic-acid isopropyl, respectively (it is below the same). A numeric value is an average of\*\*S.D. (n= 3).

[0034]

[Table 2]

5 % E V含有シリコン系貼付剤からの24時間の薬物累積透過量

	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	EV $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
対 照	6.8±3.0	0.8±0.52
+ 5 % シネオール	7.6±2.0	—
+ 5 % テルピネオール	12.1±1.6	—
+10% テルピネオール	7.7±1.0	—
+ 3 % L-乳酸	8.6±1.3	0.5±0.47
+10% I P M	19.8±4.7	0.6±0.51
+20% I P M	56.2±7.4	1.2±0.47
+30% I P M	84.4±9.5	0.4±0.10
+40% I P M	80.6±8.4	—
+10% ラウリン酸ラウリル	32.0±18.1	0.6±0.69
+20% ラウリン酸ラウリル	67.3±4.8	0.5±0.32
+ 5 % ラウリン酸ミリスチル	21.4±15.9	0.3±0.24

[0035] The parent drug estradiol restored by the most hydrolysis back shifted to the receptor side, and non-decomposed ester has stopped at very few amounts so that it may see in a table. That is, it turns out that the skin has sufficient metabolic activity to hydrolyze the estradiol-17beta-valerianate under transparency to estradiol.

[0036] It is known that an annular monoterpene like a terpeneol or a cineole shows a percutaneous absorption facilitatory effect to indomethacin, 5-FU, etc. However, as

shown in the table, to estradiol-17beta-valerianate, effectiveness was not accepted in a cineole 5%. Moreover, although the amount of transparency of estradiol increased the about twice of contrast by the terpeneol 5%, effectiveness was not seen in the pharmaceutical preparation which raised terpeneol concentration to 10%. That is, at most, the promotion of transparency of about 2 times of contrast does not pass to have been obtained, but its terpeneol is very inadequate for the purpose of this invention. Also by the patches which contain the L-lactic acid which attracts attention as a component which promotes the metabolism of a horny layer to 3 W/W% of concentration, effectiveness was hardly accepted.

[0037] On the other hand, in the patches containing 10%, 20%, 30%, and 40% of myristic-acid isopropyl (IPM), 2.9 times of contrast, 8.3 times, 12.4 times and 11.9 times, and a lot of estradiol shifted to the receptor side, respectively. this facilitatory effect by myristic-acid isopropyl -- a dosage -- it is anaclitic, and max was reached and it is saturated with 30 - 40% of concentration of myristic-acid isopropyl. When Table 2 is compared with Table 1 about Estraderm TTS (trademark), the amount of drug transparency per skin unit area of 24 hours in 30% myristic-acid isopropyl content patches is about 9 times the amount of accumulation transparency of the drug per [ which was obtained in the skin transparency experiment of the estradiol from Above Estraderm TTS (trademark) ] skin unit area of 24 hours. The silicon system patches of 30% myristic-acid isopropyl content are one third of diameters, area [ of Estraderm TTS (trademark) / one ninth of ], i.e., when circular, and this means that it can have equivalent effectiveness.

[0038] Moreover, 10% lauric-acid lauryl, 20% lauric-acid lauryl, and 5% lauric-acid Millis Chill were also permitted the outstanding effectiveness of 4.7 times of contrast, 9.9 times, and 3.1 times, respectively.

[0039] Also in myristic-acid isopropyl, lauric-acid lauryl, and the patches containing any of lauric-acid Millis Chill, the amounts of transparency of EV which is the non-changed body are still very few in spite of the increment in the amount of estradiols which shifts to a receptor side so that it may see in the above-mentioned table. This shows that such penetration enhancer has not had the bad influence on the skin metabolic turnover (ester hydrolysis) of estradiol-17beta-valerianate.

[0040] (3) As it stated to the column of the skin transparency (a) above "the general manufacture approach of the percutaneous absorption patches by the acrylic basis" of the estradiol from acrylic patches using one sort of penetration enhancer, the skin transparency experiment was conducted about the penetration-enhancer additive-free acrylic patches of 5 W/W% estradiol-17beta-valerianate (EV) content. A result is shown

in drawing 5 . Moreover, the amount of accumulation transparency of a drug is shown in degree table per two 1cm of skins of a 24 hours after [ test initiation ] about the various patches which made this contain one sort in a lauric acid, lauric-acid lauryl, IPM, oleic acid, and l-menthol as percutaneous absorption promotion candidate matter. "Contrast" shows the patches of penetration-enhancer non-\*\*. A numeric value is an average of\*\*S.D. (n= 3).

[0041]

[Table 3]

5 % E V 含有アクリル系貼付剤からの24時間の薬物累積透過量

	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	E V $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
対 照	4.58±1.6	—
+ 5 % ラウリン酸	2.71±0.3	—
+ 5 % ラウリン酸ラウリル	4.52±1.2	1.02±0.89
+10% ラウリン酸ラウリル	7.36±1.2	0.69±0.6
+30% I P M	34.30±7.9	0.66±0.1
+40% I P M	33.40±3.2	1.43±0.84
+10% オレイン酸	6.29±0.2	0.72±0.39
+20% オレイン酸	7.47±1.3	1.33±2.1
+ 3 % l - メントール	2.19±1.1	—

[0042] Although skin transparency was generally small in acrylic patches about the estradiol-17beta-valerianate of this (5 W/W% of concentration) when compared with silicon system patches so that it might see from the comparison with silicon system patches, as for the effectiveness of IPM addition, acrylic patches were also still checked notably. That is, the pharmaceutical preparation using IPM of \*\* as penetration enhancer showed about 7.5 times as much skin transparency as contrast 30% or 40%, and the comparison with Estraderm TTS (trademark) also attained about 3.6 times as many skin transparency as this. Therefore, the acrylic patches of 30% thru/or 40% of myristic-acid isopropyl content can have equivalent effectiveness by 1/3.6, one 0.28 times the area [ i.e., ] of this, of Estraderm TTS (trademark), and when circular, one 0.53 times the diameter of this is sufficient for them, and they can miniaturize pharmaceutical preparation.

[0043] (4) It inquired per skin transparency of the estradiol ester from the silicon system patches by skin transparency of the estradiol from silicon system patches using

the combination of two sorts of penetration enhancer, next the combination of two sorts of penetration enhancer, and estradiol. The combination of the used penetration enhancer is an IPM+ geraniol, IPM+ vitamin E, an IPM+ limonene, an IPM+ cineole, and an IPM+ octanol.

[0044] A result is shown in drawing 4 - drawing 9. The graph about the silicon system patches which contain contrast of penetration-enhancer non-\*\*, Estraderm TTS (trademark), or IPM of each concentration for comparative facilities is added to each drawing. Moreover, the amount of accumulation skin transparency of the drug at the time of test initiation 24 hours is summarized in degree table. In the column of front Naka and "contrast", and the column of the silicon system patches when using only IPM as penetration enhancer 10 to 40%, the value of the table of existing appearance is indicated for comparative facilities.

[0045]

[Table 4]

5 % E V 含有シリコン系貼付剤からの24時間の薬物透過

	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	E V $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
対 照	6.8±3.0	0.8±0.52
+10% I P M	19.8±4.7	0.6±0.51
+20% I P M	56.2±7.4	1.2±0.47
+30% I P M	84.4±9.5	0.4±0.10
+40% I P M	80.6±8.4	—
+10% I P M + 5 % リモネン	32.4±9.10	0.93±0.33
+10% I P M + 10% リモネン	23.4±2.00	3.46±0.18
+10% I P M + 5 % ゲラニオール	35.6±1.96	0.32±0.38
+10% I P M + 5 % ビタミンE	18.2±0.60	0.28±0.23
+10% I P M + 3 % L-乳酸	27.8±3.6	0.98±1.20
+20% I P M + 3 % L-乳酸	74.3±7.3	0.36±0.21
+30% I P M + 3 % L-乳酸Na	32.3±2.8	1.64±0.83
+10% I P M + 5 % シネオール	20.7±3.16	0.83±0.60
+30% I P M + 1 % オクタノール	33.7±9.10	1.14±0.64
+10% I P M + 5 % ラウリン酸ラリル	27.7±8.6	0.94±1.03
+10% I P M + 10% ラウリン酸ラリル	25.8±2.2	5.22±0.90
+ 5 % I P M + 10% ラウリン酸ラリル	38.2±9.1	1.10±0.38

[0046] As compared with contrast, about 1.6 times as many drug transparency as this was obtained about 5% estradiol-17beta-valerianate (EV) content silicon system patches

as compared with 4.7 times and the case where only IPM is made into penetration enhancer 10%, respectively by using a limonene together with IPM 10% 5% as penetration enhancer. Although promoting skin transparency of the prednisolone ester object accompanied by a skin metabolic turnover was known, even if vitamin E used together with IPM 10%, the operation which heightens the percutaneous absorption facilitatory effect by the IPM independent 10% was not accepted. Although drug transparency higher than the facilitatory effect by the IPM independent was accepted 10% when L-lactic acid was used together with IPM 3%, it was less than the effectiveness by concomitant use with IPM and a limonene 10%. Moreover, use of the L-lactic acid sodium which fitted the stability of pharmaceutical preparation from L-lactic acid decreased drug transparency conversely. Moreover, by using lauric-acid lauryl together with IPM 10%, drug transparency increased and especially the effectiveness was remarkable 5% at concomitant use with IPM and 10% lauric-acid lauryl.

[0047] (5) It examined per skin transparency of the estradiol ester from the silicon system patches by the combination of three sorts of penetration enhancer, and estradiol by considering the result of the skin transparency above of the estradiol from the silicon system patches by the combination of three sorts of penetration enhancer as reference. The used penetration enhancer combination is IPM+ limonene + lauric-acid lauryl.

[0048] Drawing 10 shows the amount of accumulation skin transparency of the drug in contrast [ of penetration enhancer non-\*\* ], and 5 using IPM and 10%IPM+5% lauric-acid lauryl and 10%IPM+5% lauric-acid lauryl +5% limonene as penetration enhancer respectively 10%% estradiol-17beta-valerianate (EV) content silicon system patches. The addition of a limonene shows that the skin permeability of a drug increased notably.

[0049] As penetration enhancer, furthermore, 10%IPM+5% (limonene L) +5% lauric-acid lauryl (LL), 10%IPM+5% (limonene L) +5% lauric-acid Millis Chill (ML), And comparison examination of the effectiveness of class doubling it is ineffective from 10%IPM+5% (limonene L) +5% lauric-acid oleyl, 5%IPM+5% (limonene L) +5% lauric-acid lauryl (LL), and 10%IPM+10% (limonene L) +5% lauric-acid lauryl (LL) was carried out. A result is shown in degree table. The value of a table shows the amount of accumulation skin transparency of the drug of a 24 hours after [ test initiation ].

[0050]

[Table 5]

5 % E V 含有シリコン系貼付剤からの24時間の薬物透過

経皮吸収促進剤	E $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$	E V $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$
+10% I P M + 5 % L + 5 % L L	77.9 $\pm$ 7.2	1.0 $\pm$ 0.7
+10% I P M + 5 % L + 5 % M L	63.7 $\pm$ 25.4	0.3 $\pm$ 0.2
+10% I P M + 5 % L + 5 % O L	54.6 $\pm$ 6.4	0.5 $\pm$ 0.2
+ 5 % I P M + 5 % L + 5 % L L	83.5 $\pm$ 6.0	0.5 $\pm$ 0.2
+10% I P M + 10% L + 5 % L L	65.9 $\pm$ 4.9	4.0 $\pm$ 1.8

[0051] Each combination of three sorts of such penetration enhancer expressed the outstanding effectiveness the passage clearer than drawing and a table. The effectiveness which was especially excellent in especially the combination that consists of myristic-acid isopropyl + limonene + lauric-acid lauryl was accepted. that is When it compares with the pharmaceutical preparation of contrast shown in Table 2 : (a) 10%IPM+5%L+5%LL 11.5 time (b)10%IPM+5%L+5%ML 9.4 time (c) 10%IPM+5%L+5%OL 8.0 time (d) 5%IPM+5%L+5%LL 12.3 time (e) 10%IPM+10%L+5%LL One 9.7 times the amount of accumulation transparency of this was obtained. These are 8.3 times, 6.8 times, 5.8 times, 8.9 times, and 7.0 times, respectively, when it compares with the value of 24 hours of Table 1 about Estraderm TTS (trademark).

[0052] Subsequently, the effectiveness of the combination which consists of 10%IPM+5% limonene +5% myristic-acid lauryl and 10%IPM+5% limonene +5% oleic acid lauryl was examined as penetration enhancer. A result is shown in drawing 11 . In addition, it has added to drawing 11 for the comparison of the result in the pharmaceutical preparation which made penetration enhancer the above-mentioned 10%IPM+5% limonene +5% lauric-acid lauryl.

[0053] As shown in drawing 11 , the combination which consists of 10%IPM+5% limonene +5% myristic-acid lauryl and 10%IPM+5% limonene +5% oleic acid lauryl also showed effectiveness equivalent to lauric-acid lauryl 10%IPM+5% limonene +5%.

[0054]

[Example] Although a typical example is given and this invention is explained further hereafter, that this invention is limited to the detail of these examples does not mean.

Example 1: The silicon system patches which contain 5 W/W% of myristic-acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer are manufactured according to the following presentation to the whole silicon system patches drugs



content layer. That is, myristic-acid isopropyl is added to the disposable cup (product made from polypropylene) into which estradiol-17beta-valerianate (EV) was put, and it fully mixes. Subsequently, after adding toluene or ethyl acetate, ultrasonication for about 30 seconds and dissolving a drug, silicone oil, a silicone elastomer, and a curing agent are added to this in order, and it fully mixes. Mixture is \*\*\*\*(ed) on a backing liner (SERAFIRU #25) after degassing using a doctor knife or a baker applicator (Japanese applied technology). After leaving this under an about 1-hour room temperature, it is made to harden at 40 degrees C, and silicon film pharmaceutical preparation is created. On the occasion of creation, with a diameter of about 1.5cm when it pierces circularly, thickness is adjusted so that about 1mg of drugs may be contained.

[0055] (Formula)

EV [ ..... 0.25 g curing agent (notes 3) / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL notes 1:SLASTIC(trademark) MDX 4-4210 / Medical-application grade (Dow Corning Asia) ] ..... 0.28 g myristic-acid isopropyl ..... 0.28 g silicone elastomer (notes 1) .... 4.5 g silicone oil (notes 2)

Notes 2:360 medical fluid, 20cs (Dow Corning Asia)

Notes 3: SLASTIC(trademark) MDX 4-4210 (Dow Corning Asia)

[0056] It enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by covering with a pressure sensitive adhesive sheet, and enabling it to stick on the skin, or applying the following binder to a silicon system patches front face by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized sheet from these patches with which one side was equipped.

Silicon system binder: BIO-PSA Q 7-4501, BIO-PSA X7-4201(Dow Corning Asia):solid content / solvent = 40:60

[0057] Example 2: The silicon system patches which contain 10 W/W% of myristic-acid isopropyl to the whole silicon system patches drugs content layer as 5W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer are manufactured like the procedure of an example 1 according to the following presentation.

[0058] (Formula)

EV [ ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0059] ] ..... 0.29 g myristic-acid isopropyl ..... 0.59 g silicone elastomer ..... 4.5 g

silicone oil It enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by covering with a pressure sensitive adhesive sheet, and enabling it to stick on the skin, or applying the following binder to a silicon system patches front face by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized pressure sensitive adhesive sheet

from these patches with which one side was equipped.

Binder: Acrylic acid-dimethylsiloxane copolymer: BPK-1, BPK-2 (Wako Pure Chem industry)

[0060] Example 3: The silicon system patches which contain 20 W/W% of myristic acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 1 according to the following presentation. It pierces and uses for a percutaneous absorption experiment at a round shape with a diameter of about 1.5cm (about 1mg of drugs is contained).

[0061] (Formula)

EV [ ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL

[0062] ] ..... 0.33 g myristic acid isopropyl ..... 1.33 g silicone elastomer ..... 4.5 g silicone oil The silicon system patches obtained are covered with a pressure sensitive adhesive sheet, and it enables it to stick them on the skin by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized pressure sensitive adhesive sheet from these patches with which one side was equipped.

[0063] Example 4: The silicon system patches which contain 30 W/W% of myristic acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 1 according to the following presentation.

[0064] (Formula)

EV [ ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL

[0065] ] ..... 0.38 g myristic acid isopropyl ..... 2.31 g silicone elastomer ..... 4.5 g silicone oil The silicon system patches obtained are covered with a pressure sensitive adhesive sheet, and it enables it to stick them on the skin by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized pressure sensitive adhesive sheet from these patches with which one side was equipped.

[0066] Example 5: The silicon system patches which contain 40 W/W% of myristic acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 1 according to the following presentation.

[0067] (Formula)

EV [ ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL

[0068] ] ..... 0.45 g myristic acid isopropyl ..... 3.64 g silicone elastomer ..... 4.5 g silicone oil The silicon system patches obtained are covered with a pressure sensitive adhesive sheet, and it enables it to stick them on the skin by sticking the binder layer of

skin compatibility on an oversized pressure sensitive adhesive sheet from these patches with which one side was equipped.

[0069] Example 6: The silicon system patches which contain 10 W/W% of myristic-acid isopropyl, 5 W/W% of limonene, and 5 W/W% of lauric-acid lauryl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured according to the following presentation. That is, myristic-acid isopropyl, a limonene, and lauric-acid lauryl are added to the disposable cup (product made from polypropylene) into which estradiol-17beta-valerianate (EV) was put, and it fully mixes. Subsequently, after adding abbreviation toluene or ethyl acetate, ultrasonicing for about 30 seconds and dissolving a drug, silicone oil, a silicone elastomer, and a curing agent are added to this in order, and it fully mixes. Mixture is \*\*\*\*(ed) on a backing liner (SERAFIRU #25) after degassing using a doctor knife or a baker applicator (Japanese applied technology). After leaving this under an about 1-hour room temperature, it is made to harden at 40 degrees C, and silicon film pharmaceutical preparation is created.

[0070] (Formula)

EV [ ..... 0.33 g silicone elastomer / ..... 4.5 g silicone oil / ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0071] ] ..... 0.33 g myristic-acid isopropyl ..... 0.67 g limonene ..... 0.33 g lauric-acid lauryl It enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by covering the binder layer of skin compatibility with an oversized sheet from these patches with which one side was equipped. Or it enables it to stick on the skin by applying the following binder to a silicon system patches front face.

Binder: Acrylic-acid-dimethylsiloxane copolymer: BPK-1, BPK-2 (Wako Pure Chem industry)

[0072] Example 7: The silicon system patches which contain 10 W/W% of myristic-acid isopropyl, 5 W/W% of limonene, and 5 W/W% of lauric-acid oleyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 6 according to the following presentation.

[0073] (Formula)

EV [ ..... 0.33 g silicone elastomer / ..... 4.5 g silicone oil / ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0074] ] ..... 0.33 g myristic-acid isopropyl ..... 0.67 g limonene ..... 0.33 g lauric-acid oleyl The silicon system patches obtained are covered with a pressure sensitive adhesive sheet, and it enables it to stick them on the skin by sticking the binder layer of skin compatibility on

an oversized sheet from these patches with which one side was equipped. Or it enables it to stick on the skin by applying the following binder to a silicon system patches front face.

Silicon system binder: BIO-PSA Q 7-4501, BIO-PSA X7-4201(Dow Corning Asia):solid content / solvent = 40:60

[0075] Example 8: The silicon system patches which contain 10 W/W% of myristic-acid isopropyl, 5 W/W% of limonene, and 5W/W% of lauric-acid Millis Chill as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 6 according to the following presentation.

[0076] (Formula)

EV [ ..... 0.33 g silicone elastomer / ..... 4.5 g silicone oil / ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0077] ] ..... 0.33 g myristic-acid isopropyl ..... 0.67 g limonene ..... 0.33 g lauric-acid Millis Chill The silicon system patches obtained are covered with a pressure sensitive adhesive sheet, and it enables it to stick them on the skin by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized sheet from these patches with which one side was equipped. Or it enables it to stick on the skin by applying the following binder to a silicon system patches front face.

Binder: Acrylic-acid-dimethylsiloxane copolymer: BPK-1, BPK-2 (Wako Pure Chem industry)

[0078] Example 9: The silicon system patches which contain 10 W/W% of myristic-acid isopropyl, 10 W/W% of limonene, and 5 W/W% of lauric-acid lauryl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 6 according to the following presentation.

[0079] (Formula)

EV [ ..... 0.36 g silicone elastomer / ..... 4.5 g silicone oil / ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0080] ] ..... 0.36 g myristic-acid isopropyl ..... 0.72 g limonene ..... 0.72 g lauric-acid lauryl It enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by covering with a pressure sensitive adhesive sheet, and enabling it to stick on the skin, or applying the following binder to a silicon system patches front face by sticking the binder layer of skin compatibility on an oversized sheet from these patches with which one side was equipped.

Binder: Acrylic-acid-dimethylsiloxane copolymer: BPK-1, BPK-2 (Wako Pure Chem

industry)

[0081] Example 10: Manufacture the acrylic patches which contain 30 W/W% of myristic-acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the acrylic whole patches drugs content layer according to the following formula. That is, myristic-acid isopropyl is added to the disposable cup (for example, product made from polypropylene) into which the drug was put, and it fully mixes. Subsequently, after adding the ethyl acetate or toluene of about 1.0 mL(s), ultrasonicing for about 30 seconds and dissolving a drug, 5.0g of acrylic binders which are a distributed basis is added, and it mixes. Furthermore, 0.15g of condensation accelerators is added and it fully mixes. Mixture is \*\*\*\*(ed) on a packing liner (SERAFIRU #25) after degassing using a doctor knife or a baker applicator (Japanese applied technology), and is dried at a room temperature. This is pierced and used for a percutaneous absorption experiment at a round shape with a diameter of about 1.5cm (it considers as the thickness containing about 1mg of drugs).

[0082] (Formula)

Drug [ ..... 0.15 g toluene or ethyl acetate / ..... 1.0 - 2.0mL notes 4; for example, acrylic copolymerization resin, PE-300 (Nippon Carbide Industries), and solid content / solvent =40:60 are used. ] ..... 0.4 g myristic-acid isopropyl ..... 2.38 g acrylic binder (notes 4) ..... 5.0 g condensation accelerator (notes 5)

Notes 5: For example, use CK-401 (Nippon Carbide Industries).

[0083] Example 11: Manufacture the acrylic patches which contain 40 W/W% of myristic-acid isopropyl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the acrylic whole patches drugs content layer in the same procedure as an example 9 according to the following formula.

[0084] (Formula)

Drug [ ..... 0.15 g toluene or ethyl acetate / ..... 1.0-2.0mL[0085] ] ..... 0.47 g myristic-acid isopropyl ..... 3.75 g acrylic binder ..... 5.0 g condensation accelerator

Example 12: The silicon system patches which contain 5 W/W% of myristic-acid isopropyl, 5 W/W% of limonene, and 5W/W% of lauric-acid Millis Chill as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 6 according to the following presentation.

[0086] (Formula)

EV [ ..... 0.31 g silicone elastomer / ..... 4.5 g silicone oil / ..... 0.25 g curing agent / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0087] ] ..... 0.31 g myristic-acid isopropyl ..... 0.31 g limonene ..... 0.31 g lauric-acid Millis Chill It

enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by enabling it to stick on the skin or applying the following binder to a silicon system patches front face by covering the binder layer of skin compatibility with an oversized sheet from these patches with which one side was equipped.

Silicon system binder: BIO-PSA Q 7-4501, BIO-PSA X7-4201(Dow Corning Asia):solid content / solvent = 40:60

[0088] Example 13: The silicon system patches which contain 5 W/W% of myristic-acid isopropyl, 5 W/W% of limonene, and 5 W/W% of lauric-acid lauryl as 5 W/W% of estradiol-17beta-valerianate and penetration enhancer to the whole silicon system patches drugs content layer are manufactured in the same procedure as an example 6 according to the following presentation.

[0089] (Formula)

EV [ ..... 0.31 g silicone elastomer (notes 1) / .... 4.5 g silicone oil (notes 2) / ..... 0.25 g curing agent (notes 3) / ..... 0.25 g toluene or ethyl acetate / ..... 2.5 mL [0090] ] ..... 0.31 g myristic-acid isopropyl ..... 0.31 g limonene ..... 0.31 g

lauric-acid lauryl It enables it to stick the silicon system patches obtained on the skin by covering the binder layer of skin compatibility with an oversized sheet from these patches with which one side was equipped. Or it enables it to stick on the skin by applying the following binder to a silicon system patches front face.

Silicon system binder: BIO-PSA Q 7-4501, BIO-PSA X7-4201(Dow Corning Asia):solid content / solvent = 40:60

[0091]

[Effect of the Invention] Since this invention can improve more greatly than before the effectiveness of shift of estradiol in the living body from patches, it makes it possible to decrease the surface area of pharmaceutical preparation required for a therapy, and to miniaturize pharmaceutical preparation.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

### [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The notional side elevation which illustrates \*\* for the skin to the cel of one side of a side-by-side mold transparency experimental device, and wearing of pharmaceutical preparation.

[Drawing 2] The notional side elevation illustrating the skin to the diffusion cel of a Franz mold, and wearing of pharmaceutical preparation.

[Drawing 3] The graph which shows the amount of accumulation skin transparency of the drug from Estraderm TTS (trademark) with time.

[Drawing 4] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl and the limonene to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis.

[Drawing 5] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis, vitamin E, or a cineole.

[Drawing 6] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl and the geraniol to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis.

[Drawing 7] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl and L-lactic acid to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis.

[Drawing 8] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis, and lauric-acid lauryl.

[Drawing 9] The graph which shows the effectiveness of concomitant use with the myristic-acid isopropyl, the octanol, or L-lactic acid sodium to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis.

[Drawing 10] The graph which shows the effectiveness of concomitant use of the myristic-acid isopropyl to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis, lauric-acid lauryl, and a limonene.

[Drawing 11] The graph which shows the effectiveness of concomitant use of the myristic-acid lauryl and the limonene to the amount of accumulation skin transparency of the estradiol from a silicon system basis, and oleic acid lauryl or myristic-acid lauryl.

### [Description of Notations]

A 1= side-by-side mold diffusion cel, 3= skin, 5= percutaneous absorption patches, 7= support network, 9= aluminum sheet, a 10=Franz mold diffusion cel, 11= cel cap, 12= receptor, 13= cel cap electrode holder, 15= sampling port

---

[Translation done.]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**